

Вайдаза – Vidaza (Азацитидин)

Лечение взрослых больных, у которых не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющих:

- миелодиспластический синдром (МДС) с высокой или промежуточной-2 степенью риска в соответствии со шкалой IPSS (Международная прогностическая система баллов);
- острый миелоидный лейкоз;
- хронический миеломоноцитарный лейкоз без признаков МДС.

Действующее вещество: Азацитидин* (Azacitidine*)

Аналоги по АТХ: L01BC07 Азацитидин

Фармакологическая группа: Противоопухолевое средство, антиметаболит [Антиметаболиты]

Нозологическая классификация (МКБ-10), список кодов МКБ-10:

- C92.0 Острый миелоидный лейкоз
- C92.1 Хронический миелоидный лейкоз
- D46 Миелодиспластические синдромы

Состав

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения	1 фл.
<i>активное вещество:</i>	
азацитидин	100 мг
<i>вспомогательные вещества:</i> маннитол — 100 мг	

Описание лекарственной формы

Лиофилизат: белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

Готовая суспензия: белого цвета.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие — противоопухолевое.

Фармакодинамика

Противоопухолевое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематopoэтических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически не чувствительны к азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инактивации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в aberrантно метилированных генах, присутствующее и в регуляторном цикле нормальных клеток, их дифференциации и клеточной смерти, может вызывать реэкспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина еще не установлена.

Клиническая эффективность и безопасность Вайдазы была подтверждена результатами многоцентрового рандомизированного исследования III фазы. У больных с миелодиспластическим синдромом, хроническим миеломоноцитарным лейкозом и острым миелолейкозом терапия Вайдазой превосходила современную традиционную терапию по всем критериям эффективности, включая продолжительность жизни и общую частоту ответа на лечение.

Фармакокинетика

Абсорбция. После п/к введения азацитидин быстро абсорбируется, достигая C_{max} (750 ± 403) нг/мл через 0,5 ч после введения. Абсолютная биодоступность азацитидина при п/к введении составляет 89% по отношению к данному показателю при в/в введении, на основании результатов определения AUC.

Метаболизм. Результаты исследования *in vitro* показали, что в метаболизме азацитидина не участвуют изоферменты системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза и глутатионтрансфераза.

Азацитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования, которое индуцируется цитидиндезаминазой.

Выведение. Азацитидин быстро выводится из организма, его $T_{1/2}$ после п/к введения составляет (41 ± 8) мин. Большая часть азацитидина (50–85%) и/или его метаболитов выводится почками. Через кишечник выводится менее 1% препарата.

Данных о поступлении азацитидина в грудное молоко нет.

Влияние нарушения функции печени или почек, а также возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры азацитидина не изучалось.

Показания препарата Вайдаза

Лечение взрослых больных, у которых не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющих:

- миелодиспластический синдром (МДС) с высокой или промежуточной-2 степенью риска в соответствии со шкалой IPSS (Международная прогностическая система баллов);
- острый миелоидный лейкоз;
- хронический миеломоноцитарный лейкоз без признаков МДС.

Противопоказания

повышенная чувствительность к азацитидину или другим компонентам препарата;

распространенные метастазы в печени;

беременность и период кормления грудью;

детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями легких, нарушениями функции почек и печени, включая обширные метастатические поражения печени.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении азацитидином являлись гематологические реакции (71,4%), включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно 3-4-й степени тяжести); желудочно-кишечные осложнения (60,6%) включая тошноту и рвоту (обычно 1-2-й степени тяжести) или локальные реакции в месте введения (77,1%; степень тяжести — 1-2).

К наиболее частым (>2%) серьезным нежелательным реакциям также относятся фебрильная нейтропения (8%) и анемия (2,3%). Среди других серьезных нежелательных реакций отмечались сепсис на фоне нейтропении, пневмония, тромбоцитопения и кровотечения (например внутричерепные).

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто: ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (оценить по имеющимся данным невозможно).

Со стороны системы кроветворения: очень часто — нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; часто — панцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто — диарея, запор, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия; часто — желудочно-кишечное

кровотечение, геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома.

Со стороны ЦНС: очень часто — головокружение, головная боль; часто — внутримозговое кровотечение, сонливость.

Со стороны ССС: часто — повышение или снижение АД, гематомы.

Со стороны органов дыхания: очень часто — одышка; часто — одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке; редко — интерстициальные заболевания легких.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — гематурия, почечная недостаточность*, повышение концентрации креатинина; нечасто — почечно-канальцевый ацидоз.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто — петехии, зуд, сыпь, экхимозы; часто — пурпура, алопеция, эритема, пятнистая сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — артралгия; часто — боли в костях, миалгия.

Со стороны органа зрения: часто — внутриглазные кровотечения, кровоизлияния в конъюнктиву.

Инфекции: очень часто — пневмония, назофарингит; часто — сепсис на фоне нейтропении, инфекции верхних дыхательных путей и мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, синусит, фарингит, ринит, простой герпес.

Со стороны иммунной системы: нечасто — реакции гиперчувствительности.

Метаболические расстройства и нарушения питания: очень часто — анорексия; часто — гипокалиемия; редко — синдром лизиса опухоли.

Нарушения психики: часто — спутанность сознания, тревожность, бессонница.

Местные реакции: очень часто — боль, покраснение, неспецифические реакции в месте инъекции; часто — кровоточивость, кровоизлияние, гематома, уплотнение, воспаление, сыпь, зуд, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и болезненность в месте введения; редко — некроз тканей в месте введения.

Прочие: очень часто — слабость, лихорадка, боли в области грудной клетки; часто — уменьшение массы тела.

Взаимодействие

Не проводилось целенаправленных клинических исследований взаимодействия азацитина с другими лекарственными препаратами. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатионтрансферазы в метаболизме азацитина маловероятно. В связи с этим, взаимодействие *in vivo* с данными ферментами, участвующими в метаболизме, не представляется клинически значимым.

Способ применения и дозы

П/к, в область плеча, бедра или живота. Места инъекции должны чередоваться.

Место для очередной инъекции должно находиться на удалении более чем 2,5 см от предыдущего. Вайдаза не должна вводиться в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в т.ч. в участки кожи с кровоизлияниями).

Перед введением Вайдазы рекомендуется назначить противорвотные препараты.

Рекомендуемая начальная доза препарата Вайдаза при проведении первого цикла терапии для всех больных, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м² и вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный

терапевтический цикл).

Должно быть проведено не менее 6 терапевтических циклов. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется его эффективность, или до появления симптомов прогрессирования заболевания.

В ходе наблюдения за больными оценивают ответ со стороны показателей крови и возможные проявления токсичности, в частности со стороны крови и почек, которые могут требовать отсрочки следующего курса лечения или коррекции дозы препарата.

Ниже представлены возможности модификации дозы препарата Вайдаза при развитии различных видов токсичности.

Модификация дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологической токсичностью считается максимальное снижение количества клеток в течение данного цикла лечения (надир), если уровень тромбоцитов опускается ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или абсолютное число нейтрофилов опускается ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$.

Восстановлением считается повышение количества клеток в клеточной(ых) линии(ях) на по крайней мере половину разницы между исходным количеством клеток и надиром (т.е. количество клеток при восстановлении \geq надир + $(0,5 \times (\text{исходное(ые) количество(а) - надир})$).

1. Больные с исходными (до начала терапии Вайдазой) показателями количества лейкоцитов $>3 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютного количества нейтрофилов $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $>75 \cdot 10^9/\text{л}$.

Если на фоне лечения препаратом Вайдаза у этих пациентов появляются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом откладывается до восстановления количества тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов до исходных значений. Если продолжительность восстановительного периода не превышает 14 дней, модификация дозы препарата не требуется. Если количество клеток крови не увеличилось до необходимого уровня в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным ниже (табл. 1).

При использовании модифицированной дозы продолжительность цикла терапии должна восстановиться до 28 дней.

*Восстановление = количество (к-во) \geq минимальное к-во + (0,5 × (исходное к-во – минимальное к-во)).

2. Больные с исходными (до начала терапии Вайдазой) показателями количества лейкоцитов $<3 \cdot 10^9$ /л, абсолютного количества нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9$ /л, количества тромбоцитов $<75 \cdot 10^9$ /л

Если перед очередным курсом лечения препаратом Вайдаза наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного количества нейтрофилов или тромбоцитов не более 50% от их исходных значений или более 50%, но при наличии признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата Вайдаза и его доза не должны меняться.

Больным, у которых количество клеток крови не превысило 50% порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференциации клеточных ростков, очередной курс лечения препаратом Вайдаза должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не более 14 дней, корректировка дозы препарата Вайдаза не требуется. Если количество клеток крови не достигло желаемого уровня в течение 14 дней, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточного насыщения $>50\%$ не требуется изменения дозы препарата. Если клеточное насыщение костного мозга $\leq 50\%$, введение препарата Вайдаза должно быть отложено.

*Восстановление = количество (к-во) \geq минимальное к-во + (0,5 × (исходное к-во – минимальное к-во)).

После модификации дозы продолжительность цикла должна быть восстановлена до 28 дней.

* 1 флакон, содержащий 100 мг азацитидина.

** 2 флакона, содержащих 100 мг азацитидина.

Особенности использования препарата Вайдаза у отдельных групп

пациентов

Применение препарата у пациентов с нарушениями функций почек

Специальных исследований у больных с нарушением функции почек не проводилось. Больные с тяжелой почечной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для контроля нежелательных явлений. Не требуется изменять начальную дозу препарата у больных с нарушениями функции почек (например исходный уровень креатинина сыворотки крови или концентрация мочевины в крови в 2 раза больше ВГН или концентрация бикарбоната менее 20 ммоль/л). Последующая модификация дозы базируется на результатах исследования гематологических параметров и показателей функции почек. При необъяснимом снижении уровня бикарбонатов в сыворотке менее 20 ммоль/л доза препарата для следующего цикла терапии должна быть уменьшена на 50%. При необъяснимом повышении уровня креатинина сыворотки крови или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза или более от исходных значений или выше ВГН очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров до нормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена на 50%.

Применение у пациентов с нарушениями функций печени

Специальных исследований у больных с нарушениями функций печени не проводилось. Больные с тяжелой печеночной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории больных не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующая модификация дозы будет зависеть от результатов исследования крови.

Пожилые пациенты. Пожилым больным не требуется специального режима дозирования.

Поскольку у пожилых больных вероятность нарушения функции почек выше, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Дети и подростки. Вайдазу не рекомендуется назначать детям младше 18 лет ввиду недостаточного клинического опыта.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекций

Содержимое флакона с препаратом растворяется в 4 мл воды для инъекций до концентрации 25 мг/1 мл. После добавления во флакон воды для инъекций его необходимо энергично потрясти до получения однородной суспензии белого цвета. При необходимой дозе, превышающей 100 мг, используются 2 флакона с препаратом.

Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Для этого следует энергично покатаить шприц между ладонями до получения однородной суспензии белого цвета. Температура суспензии во время инъекции должна составлять 20–25 °С. Не следует использовать препарат, если он содержит крупные частицы.

Для проведения п/к инъекции рекомендуется использовать иглу 25-го калибра, при этом игла вводится под кожу плеча, бедра или живота под углом 45–90°. В одну область вводится не более 4 мл растворенного препарата. Дозы более 4 мл следует вводить в 2 разные области.

Суспензию Вайдаза следует готовить непосредственно перед использованием. Готовую суспензию хранить при температуре 25 °С не более 45 мин или при температуре от 2–8 °С не более 8 ч. Перед введением необходимо дать шприцу достичь температуры 20–25 °С (но не более чем в течение 30 мин). Если данные временные ограничения превышены, приготовленная суспензия должна быть утилизирована соответствующим образом, и должна быть приготовлена новая суспензия.

Передозировка

Симптомы: сообщалось об одном случае передозировки азациитидина в ходе клинического исследования. У больного отмечалась диарея, тошнота и рвота после однократного в/в введения препарата в дозе 290 мг/м², которая превышает рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

Лечение: при передозировке рекомендуется мониторировать уровень соответствующих клеток крови и назначать, при необходимости, поддерживающее лечение.

Не существует специфического антидота при передозировке азацитидина.

Особые указания

Лечение препаратом Вайдаза должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом каждого цикла должны быть получены результаты исследования функциональной активности печени, концентрации креатинина и бикарбонатов сыворотки крови, а также данные развернутого анализа крови. Регулярные анализы крови показаны для мониторинга эффективности и безопасности лечения.

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

Безопасность и эффективность Вайдазы у пациентов, страдающих тяжелой застойной сердечной недостаточностью, другими выраженными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями не установлена.

Гематологическая токсичность

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении азацитидином являлись гематологические реакции, включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно 3-4-й степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они с меньшей частотой возникают у пациентов с восстановившимися гематологическими показателями. Большинство гематологических реакций разрешается при отсрочке очередного цикла лечения, профилактическом назначении антибиотиков и/или колониестимулирующего фактора при нейтропении и гемотрансфузий при анемии или тромбоцитопении.

Развернутый анализ крови должен проводиться для контроля эффективности лечения и возможных побочных реакций как минимум перед каждым циклом лечения. После проведения первого лечебного цикла дозировка для последующего лечения рассчитывается на основе исходных показателей и их динамики в процессе лечения. Медицинский персонал и пациент должны

получить указания о необходимости контроля температуры тела (лихорадки) и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечение.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к нейтропении и увеличению риска инфекции. У пациентов на фоне лечения азацитидином отмечались серьезные побочные реакции, такие как сепсис на фоне нейтропении (0,8%) и пневмония (2,5%). В случае инфекционных осложнений возможно назначение этиотропного лечения и колониестимулирующего фактора при нейтропении.

Кровотечение

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в т.ч. относящиеся к категории серьезных побочных реакций, такие как желудочно-кишечные (0,8%) и внутричерепные кровотечения (0,5%). Необходимо осуществлять контроль симптомов, позволяющих диагностировать кровотечения, в особенности у пациентов с исходной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, возникшей на фоне лечения.

Гиперчувствительность

У пациентов, получавших лечение азацитидином, отмечались реакции гиперчувствительности, относящиеся к категории серьезных (0,25%). В случае развития анафилактических реакций лечение азацитидином должно быть немедленно остановлено и назначено симптоматическое лечение.

Побочные реакции со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Большинство побочных реакций со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки отмечалось в месте инъекции. Большинство подобных реакций возникало во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие местные побочные реакции, как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема, могут потребовать назначения антигистаминных препаратов, кортикостероидов и НПВС.

Нарушение функций печени

На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени, особенно при уровне альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л, отмечены случаи развития печеночной комы с летальным исходом.

Нарушение функций почек

У пациентов, получавших лечение азацитидином, в редких случаях отмечались нарушения функции почек, включавшие различные состояния от повышения концентрации креатинина и почечного канальцевого ацидоза до развития почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом.

При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке, необъяснимом повышении концентрации креатинина сыворотки крови или концентрации мочевины в крови очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров донормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена.

Так как азацитидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, больные с почечной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для контроля нежелательных явлений.

Нарушения со стороны ЖКТ

На фоне лечения азацитидином наиболее часто отмечались запор, диарея, тошнота и рвота. Эти побочные реакции купировались с помощью симптоматических средств: противорвотных — при тошноте и рвоте, антидиарейных — при диарее, и слабительных — при запоре.

Контрацепция

Мужчины и женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 мес после его окончания. Мужчинам следует рекомендовать рассмотреть возможность консервации образцов собственной спермы перед началом лечения.

Вайдаза — это цитотоксическое ЛС, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован

согласно местным требованиям.

При контакте восстановленного раствора азациитидина с кожей, немедленно тщательно промыть ее с мылом и водой. При контакте со слизистой оболочкой, тщательно промыть ее водой.

Влияние на способность управлять автомобилем или выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций. Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом Вайдаза, нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для п/к введения, 100 мг. 200 мг лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла тип I (USP) вместимостью 30 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. 1 флакон в картонной пачке.

Производитель

Бен Венью Лабораторис Инк., 300 Носфилд Роуд, Бедфорд, Огайо 44146, США.

Бакстер Онкология ГмбХ, Кантштрассе 2,33790 Халле/ Вестфалия, Германия.

Владелец РУ и выпускающий контроль качества: Селджен Интернешнл Сарл; Рут де Перро, 1, 2017 Бодри, Швейцария.

Адрес представительства в России: Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн (США). 125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, 21, Бизнес-центр *Four Winds Plaza*, 2-й этаж.

Тел.: (495) 777-65-55; факс: (495) 213-09-39.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Условия хранения препарата Вайдаза

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности препарата Вайдаза

4 года.