

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Онурег, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Онурег, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азацитидин.

Онурег, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг азацитидина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактоза (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Онурег, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 300 мг азацитидина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, лактоза (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Онурег, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «200» на одной стороне и «ONU» на другой стороне.

Онурег, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «300» на одной стороне и «ONU» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Онурег показан к применению в качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в полной ремиссии (ПР) или полной ремиссии с неполным восстановлением показателей периферической крови (ПРн) после индукционной терапии с проведением курса консолидирующей терапии или без него, не

являющихся кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в том числе пациентов, которые предпочли не прибегать к ТГСК.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения химиотерапевтических препаратов.

Пациентам следует назначать прием противорвотных препаратов за 30 минут до приема каждой дозы препарата в ходе первых двух курсов лечения. Профилактику противорвотными препаратами можно не проводить после 2 курсов терапии азациитидином, если тошноты и/или рвоты не наблюдалось (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 300 мг азациитидина внутрь один раз в сутки. Каждый повторный курс состоит из периода лечения продолжительностью 14 дней, за которым следует период без лечения продолжительностью 14 дней (28-дневный курс лечения).

Лечение препаратом следует продолжать до тех пор, пока в периферической крови или костном мозге сохраняется уровень бластов ниже 15% или до развития неприемлемой токсичности (см. Руководство по изменению режима дозирования при рецидиве заболевания).

Препарат не является взаимозаменяемым с инъекционной формой азациитидина ввиду различий в экспозиции, дозе и графике лечения. Работникам здравоохранения следует проверять название лекарственного препарата, дозу и способ его введения.

Лабораторные исследования

Перед началом терапии всегда выполняют клинический анализ крови. Показатели периферической крови следует отслеживать каждые две недели в течение первых двух курсов (56 дней), раз в две недели в течение следующих двух курсов после коррекции дозы и далее ежемесячно до начала последующих циклов лечения (см. раздел 4.8).

Руководство по изменению режима дозирования при рецидиве ОМЛ

В случае рецидива заболевания, при котором в периферической крови или костном мозге отмечается от 5% до 15% бластов, после клинической оценки состояния пациента следует рассмотреть вопрос о возможности продления графика приема препарата с 14 до 21 дня в рамках повторных 28-дневных курсов лечения. Продолжительность применения препарата не должна превышать 21 день в рамках любого отдельного 28-дневного курса. Прием препарата отменяют, если в периферической крови или костном мозге отмечается более 15% бластов (или на усмотрение врача).

Коррекция дозы на фоне развития нежелательных реакций

Рекомендации по коррекции дозы препарата в случае развития нежелательных реакций как со стороны крови, так и прочих составляют на основании клинических и лабораторных данных (таблица 1).

Таблица 1. Коррекция дозы препарата в связи с развитием нежелательных реакций как со стороны крови, так и прочих

Критерии*	Рекомендуемое действие
Нейтропения 4-й степени тяжести или нейтропения 3-й степени тяжести с лихорадкой	<u>Первое появление</u> • Прервать на время лечение препаратом. Возобновить курс лечения в той же дозе, как только уровень нейтрофилов вернется к показателям, соответствующим 2-й степени тяжести или легче. • Применяют симптоматическую терапию, например гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), по клиническим показаниям (см. раздел 4.4). <u>Развитие реакции в ходе двух курсов лечения подряд</u> • Прервать на время лечение препаратом. Возобновить курс лечения в сниженной дозе 200 мг, как только уровень нейтрофилов вернется к показателям, соответствующим 2-й степени тяжести или легче. • Если после снижения дозы у пациента сохраняются проявления токсичности, следует сократить продолжительность лечения на 7 дней. • Если проявления токсичности продолжают возникать и далее, несмотря на снижение дозы и сокращение длительности курса, лечение препаратом необходимо полностью отменить. • Проводят симптоматическую терапию, например Г-КСФ, по клиническим показаниям (см. раздел 4.4).
Тромбоцитопения 4-й степени тяжести или тромбоцитопения 3-й степени с кровотечениями	<u>Первое появление</u> • Прервать на время лечение препаратом. Возобновить курс лечения в той же дозе, как только уровень тромбоцитов вернется к показателям, соответствующим 2-й степени тяжести или легче.

	Развитие реакции в ходе двух курсов лечения подряд. • Прервать на время лечение препаратом. Возобновить курс лечения в сниженной дозе 200 мг, как только уровень тромбоцитов вернется к показателям, соответствующим 2-й степени тяжести или легче. • Если после снижения дозы у пациента сохраняются проявления токсичности, следует сократить продолжительность лечения на 7 дней. • Если проявления токсичности продолжают возникать и далее, несмотря на снижение дозы и сокращение длительности курса, лечение препаратом необходимо полностью отменить.
Тошнота, рвота или диарея 3-й степени тяжести или тяжелее	• Прервать на время лечение препаратом. Возобновить курс лечения в той же дозе, как только проявления токсичности разрешатся до 1-й степени тяжести или легче. • Применяют симптоматическую терапию, например противорвотную терапию. Диарею лечат с момента появления ее симптомов (см. раздел 4.4). • Если проявления токсичности развиваются повторно, то прием препарата прерывают до момента разрешения симптомов до 1-й степени тяжести или легче и уменьшают дозу до 200 мг. • Если после снижения дозы у пациента сохраняются проявления токсичности, следует сократить продолжительность лечения на 7 дней. • Если проявления токсичности продолжают возникать и далее, несмотря на снижение дозы и сокращение длительности курса, терапию препаратом необходимо полностью отменить.

Другие нежелательные явления не со стороны крови 3-й степени тяжести или тяжелее	• Прервать на время терапию препаратом и оказывать пациенту медицинскую помощь в соответствии с местными рекомендациями. Возобновить курс лечения в той же дозе, как только проявления токсичности разрешатся до 1-й степени тяжести или легче. • Если токсические явления развиваются повторно, терапию препаратом прерывают до снижения выраженности симптомов до 1-й степени тяжести или менее и уменьшают дозу до 200 мг. • Если после снижения дозы у пациента сохраняются проявления токсичности, следует сократить продолжительность лечения на 7 дней. • Если проявления токсичности продолжают возникать и далее, несмотря на снижение дозы и сокращение длительности курса, терапию препаратом необходимо полностью отменить.
--	--

* 1-я степень - легкая степень тяжести, 2-я - средняя, 3-я - тяжелая, 4-я степень - жизнеугрожающая. Степени тяжести проявлений токсичности соответствуют общим терминологическим критериям нежелательных реакций Национального института онкологии США, версия 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Пропуск дозы или задержка приема дозы

Если прием дозы препарата пропущен или доза не была принята в обычное время, дозу следует принять в тот же день как можно скорее. Далее следующую по графику дозу следует принять на следующий день в обычное время. Не следует принимать две дозы препарата в один день.

Если после приема дозы случилась рвота, в тот же день нельзя принимать еще одну дозу. Вместо этого необходимо вернуться к обычному времени приема дозы на следующий день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат можно применять при почечной недостаточности легкой, средней или тяжелой степени без коррекции начальной дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется пациентам с легкой степенью нарушения функции печени (если уровень общего билирубина (ОБ) $\leq$ верхней границы нормы (ВГН) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) $>$ ВГН; или ОБ составляет 1-1,5 $\times$ ВГН в сочетании с

любым показателем АСТ) (см. раздел 5.2).

Пациенты со средним ($ОБ > 1,5-3 \times ВГН$) и тяжелым нарушением функции печени ($ОБ > 3 \times ВГН$) должны чаще проходить контроль для выявления нежелательных реакций. При необходимости проводят соответствующую коррекцию дозы (таблица 1).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Онурег у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственный препарат предназначен для приема внутрь.

Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Таблетки нельзя делить, измельчать, растворять или разжевывать (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к азацитидину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематологическая токсичность

Лечение препаратом может сопровождаться нейтропенией, тромбоцитопенией и фебрильной нейтропенией (частота развития этих нежелательных реакций указана в разделе 4.8). Для борьбы с гематологической токсичностью может потребоваться временное прерывание терапии, уменьшение дозы или полная отмена терапии препаратом. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о случаях повышения температуры тела. Пациентам с низким уровнем тромбоцитов следует рекомендовать как можно скорее сообщать о ранних признаках или симптомах кровотечений. Симптоматическую терапию, например, антибиотики и (или) жаропонижающие средства для лечения инфекции/лихорадки и Г-КСФ при нейтропении, назначают, исходя из индивидуальных характеристик пациента, ответа на лечение и в соответствии с текущими клиническими рекомендациями (см. раздел 4.2, таблица 1).

Проявления токсичности со стороны ЖКТ

Проявления токсичности со стороны ЖКТ были наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат (см. раздел 4.8). Пациентам следует в качестве профилактики принимать противорвотные препараты в ходе первых двух курсов

лечения препаратом (см. раздел 4.2). Диарею следует начинать лечить незамедлительно с момента появления первых симптомов. Для борьбы с проявлениями токсичности со стороны ЖКТ может потребоваться временное прерывание терапии, уменьшение дозы или полная отмена терапии препаратом (см. раздел 4.2).

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания лечения. Мужчины должны применять эффективную контрацепцию во время лечения препаратом и в течение 3 месяцев после окончания лечения (см. раздел 4.6).

Непереносимость лактозы

Препарат Онурег содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий не проводились.

В случае одновременного применения с другими противоопухолевыми препаратами рекомендуется соблюдать осторожность и следить за состоянием пациентов, поскольку нельзя исключить вероятность развития антагонистического, аддитивного или синергетического фармакодинамического эффекта от такой комбинации. Эти эффекты могут зависеть от дозы, последовательности и графика введения препаратов.

При совместном применении с ингибитором протонной помпы (омепразолом) влияние на действие препарата Онурег было минимальным. Следовательно, при одновременном применении препарата с ингибиторами протонной помпы или другими модификаторами уровня pH коррекция дозы не требуется.

Результаты лабораторного исследования азациитидина (*in vitro*) с использованием фракций печени человека показало, что азациитидин не метаболизируется изоформами цитохрома P450 (CYP). Соответственно, взаимодействие с индукторами или ингибиторами ферментов CYP считается маловероятным (см. раздел 5.2).

Клинически значимое ингибирующее или индуцирующее влияние азациитидина на ферменты системы цитохрома P450 маловероятно (см. раздел 5.2). Не ожидается развитие

клинически значимых реакций лекарственного взаимодействия при совместном применении препарата с субстратами Р-гликопротеина (Р-рр), белка устойчивости к раку молочной железы (ВСРР), транспортерами органических анионов (ОАТ) ОАТ1 и ОАТ3, полипептидами-переносчиками органических анионов (ОАТР) ОАТР1В1 и ОАТР1В3 или переносчиком органических катионов (ОСТ) ОСТ2.

Азациитидин не является субстратом Р-рр, поэтому препарат не должен взаимодействовать с индукторами или ингибиторами Р-рр.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после нее. Мужчинам следует воздержаться от зачатия ребенка во время терапии, также их следует информировать о важности применения эффективных методов контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания (см. разделы 4.4 и 5.3).

Беременность

Отсутствует достаточное количество данных о применении препарата у беременных женщин. Результаты исследований на мышах и крысах показали наличие репродуктивной и онтогенетической токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. По результатам испытаний на животных и учитывая механизм его действия, препарат не рекомендуется применять во время беременности (особенно в первом триместре, если это не представляется безусловно необходимым). Также лечение препаратом не следует проходить женщинам детородного возраста, которые не применяют контрацептивы. В каждом отдельном случае необходимо соотнести пользу лечения и возможный риск для плода. Если пациентка или партнерша пациента забеременеет во время лечения препаратом, их следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Лактация

Способность азациитидина или его метаболитов проникать в грудное молоко человека не установлена. В связи с возможным развитием серьезных нежелательных реакций у ребенка, применение азациитидина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии азациитидина на фертильность человека отсутствуют. У животных доказано неблагоприятное воздействие азациитидина на фертильность самцов (см. раздел 5.3). Пациентам, желающим зачать ребенка, следует посоветовать обратиться за

консультацией по вопросам репродуктивного здоровья и криоконсервации яйцеклетки или спермы до начала лечения препаратом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Онурег оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении препарата отмечалась утомляемость. В связи с этим при управлении транспортом и работе с механизмами следует проявлять осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота (64,8%), рвота (59,7%), диарея (50,4%), нейтропения (44,5%), усталость/астения (44,1%)⁵, запор (38,6%), тромбоцитопения (33,5%), боль в животе (21,6%)⁴, инфекция дыхательных путей (17%)², артралгия (13,6%), снижение аппетита (12,7%), фебрильная нейтропения (11,9%), боль в спине (11,9%), лейкопения (10,6%), боли в конечностях (10,6%) и пневмония (10,2%)¹.

Серьезные нежелательные реакции возникли у 16,1% пациентов, получавших препарат. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями считаются фебрильная нейтропения (6,8%) и пневмония (5,1%)¹.

Лечение препаратом из-за развития нежелательной реакции пришлось полностью отменить у 6,8% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, требующими полной отмены препарата, являются тошнота (2,1%), диарея (1,7%) и рвота (1,3%).

Прерывание приема препарата из-за нежелательной реакции произошло у 36,4% пациентов, получавших препарат. Нежелательные реакции, требующие прерывания лечения, включают нейтропению (19,9%), тромбоцитопению (8,5%), тошноту (5,5%), диарею (4,2%), рвоту (3,8%), пневмонию (3,4%)¹, лейкопению (2,5%), лихорадку, нейтропению (2,1%) и боль в животе (2,1%)⁴.

Снижение дозы препарата из-за нежелательной реакции прописали 14% пациентов, получавших препарат. Нежелательные реакции, потребовавшие снижения дозы, включали нейтропению (5,5%), диарею (3,4%), тромбоцитопению (1,7%) и тошноту (1,7%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 2 представлены категории частоты развития нежелательных реакций, которые были зарегистрированы в базовом регистрационном исследовании III фазы по изучению препарата. Препарат получали в общей сложности 236 пациентов. Медиана

продолжительности лечения для группы применения препарата составляла 11,6 месяца (диапазон: от 0,5 до 74,3 месяца).

Частота развития нежелательных реакций определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой категории частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Ниже в таблице представлены нежелательные реакции в соответствии с наибольшей частотой.

Таблица 2. Нежелательные реакции (НР) у пациентов с ОМЛ, получающих поддерживающую терапию препаратом

Системно-органный класс	Частота всех степеней тяжести ^a
Инфекции и инвазии	<u>Очень часто</u> Пневмония ^{1, 6} , инфекция дыхательных путей ² . <u>Часто</u> Грипп, инфекция мочевыводящих путей ³ , бронхит, ринит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Очень часто</u> Нейтропения, тромбоцитопения ⁶ , фебрильная нейтропения ⁶ , лейкопения.
Нарушения метаболизма и питания	<u>Очень часто</u> Снижение аппетита.
Психические нарушения	<u>Часто</u> Тревога.
Желудочно-кишечные нарушения	<u>Очень часто</u> Тошнота, рвота, диарея, запор, боль в животе ⁴ .
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<u>Очень часто</u> Артралгия, боль в спине, боль в конечности.
Общие нарушения и реакции в месте введения	<u>Очень часто</u> Утомляемость/астения ⁵ .
Лабораторные и инструментальные данные	<u>Часто</u> Снижение массы тела.

^a Все НР встречались по крайней мере у 5,0% пациентов в группе, принимающей препарат, и по меньшей мере на 2,0% чаще, чем в группе плацебо.

¹ Групповые термины включают пневмонию, бронхолегочный аспергиллез, легочную инфекцию, пневмоцистную пневмонию (вызванную *Pneumocystis jirovecii*), атипичную пневмонию, бактериальную пневмонию и грибковую пневмонию.

² Групповые термины включают инфекцию верхних дыхательных путей, инфекцию дыхательных путей и вирусную инфекцию дыхательных путей.

³ Групповые термины включают инфекцию мочевыводящих путей, бактериальную инфекцию мочевыводящих путей, инфекцию мочевыводящих путей, вызванную кишечной палочкой (*Escherichia*), и цистит.

⁴ Групповые термины включают боль в животе, боль в верхней части живота, дискомфорт в животе и боль в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

⁵ Групповые термины включают слабость и астению.

⁶ Нежелательные реакции, из которых как минимум одна была расценена как угрожающая жизни (если исходом явления была смерть, случай засчитывали как летальный).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологическая токсичность

У пациентов, получавших препарат, часто сообщалось о новых или усугубившихся случаях нейтропении (41,1%), тромбоцитопении (22,5%) или фебрильной нейтропении (11,4%) 3-й степени тяжести или тяжелее. Развитие первого эпизода нейтропении, тромбоцитопении или фебрильной нейтропении 3-й или 4-й степени тяжести в течение первых 2 курсов лечения отмечено у 19,9%, 10,6% и 1,7% пациентов, получавших препарат, соответственно. Информация о контроле состояния и ведении пациентов приведена в разделе 4.2.

Проявления токсичности со стороны ЖКТ

Проявления токсичности со стороны ЖКТ были наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат. У пациентов, получавших препарат, зарегистрированы тошнота (64,8%), рвота (59,7%) и диарея (50,4%). Диарея 3-й степени и тяжелее наблюдалась у 5,1% пациентов, а рвота и тошнота 3-й степени и тяжелее отмечались у 3,0% и 2,5% пациентов, получавших препарат, соответственно. Первый эпизод тошноты, рвоты или диареи 3-й или 4-й степени тяжести отмечен в течение первых двух курсов у 1,7%, 3,0% и 1,3% пациентов, получавших препарат, соответственно. Информация о контроле состояния и ведении пациентов приведена в разделе 4.2.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

В случае передозировки следует следить за состоянием пациента путем оценки соответствующих показателей крови и, при необходимости, проводить симптоматическое лечение в соответствии с местными рекомендациями. Специфический антидот при передозировке препаратом неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC07.

Механизм действия

Азациитидин - ингибитор ДНК-метилтрансферазы и эпигенетический модификатор. Азациитидин встраивается в ДНК и РНК после клеточного поглощения и ферментативной биотрансформации в нуклеотидтрифосфаты. Встраивание азациитидина в ДНК клеток ОМЛ меняет эпигенетические пути за счет ингибирования метилтрансфераз ДНК и сокращения активности метилирования ДНК. Это приводило к изменению экспрессии генов, включая повторную экспрессию генов, регулирующих подавление опухоли, иммунные пути, клеточный цикл и дифференцировку клеток. Встраивание азациитидина в РНК клеток ОМЛ ингибирует РНК-метилтрансферазу, снижает метилирование РНК, уменьшает стабильность РНК и снижает синтез белка.

Фармакодинамические эффекты

Эпигенетический регулирующий эффект азациитидина на снижение общего метилирования ДНК в крови поддерживался длительной экспозицией вещества в дозе 300 мг в сутки, которая вводилась в течение 14 или 21 дня 28-дневного курса лечения при миелоидных новообразованиях, включая пациентов с ОМЛ из исследования I/II фазы. Положительная корреляция наблюдалась между экспозицией азациитидина в плазме крови и фармакодинамическим эффектом относительно снижения глобального метилирования ДНК в крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность препарата изучалась в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании III фазы QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) с двойным слепым рандомизированным дизайном в параллельных группах, в котором оценивали

препарат по сравнению с плацебо в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ОМЛ.

В исследование включали пациентов с ОМЛ *de novo*, вторичным ОМЛ из миелодиспластического синдрома (МДС) или хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ). Все пациенты были в возрасте ≥ 55 лет и достигли первой полной ремиссии (ПР) или полной ремиссии с неполным восстановлением показателей крови (ПРН) в течение 4 месяцев (± 7 дней) после интенсивной индукционной химиотерапии с или без консолидирующей терапии. Пациенты не соответствовали критериям проведения ТГСК на этапе рандомизации, в том числе были включены пациенты, у которых не было подходящего донора трансплантата или которые предпочли не выполнять ТГСК.

Пациенты в обеих группах лечения получали наилучшую симптоматическую терапию, которую исследователь считал необходимой. Наилучшая симптоматическая терапия включала, помимо прочего, трансфузии эритроцитарной массы (Эр-масса), переливания тромбоцитарной массы, использование стимуляторов эритропоэза, антибиотиков, противовирусную и (или) противогрибковую терапию, Г-КСФ, противорвотную терапию и нутритивную поддержку.

Пациентам, достигшим ПР/ПРН после завершения интенсивной индукционной терапии с или без консолидирующей терапии, назначали препарат в дозе 300 мг (N = 236) или плацебо (N = 233) один раз в сутки в дни с 1 по 14 каждого 28-дневного цикла. В случае рецидива заболевания (появление в периферической крови или костном мозге от 5% до 15% бластов) график дозирования продлевали до 21 дня в рамках повторных 28-дневных циклов лечения, на усмотрение врача. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания (в периферической крови или костном мозге более 15% бластов) или до развития неприемлемой токсичности.

В общей сложности 472 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения препаратом и плацебо. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания для исследовательской популяции пациентов с ОМЛ были сбалансированы между группами лечения, как показано в таблице 3. Медиана продолжительности лечения составляла 11,6 месяца (диапазон: от 0,5 до 74,3 месяца) для группы применения препарата *по сравнению с* 5,7 месяца (диапазон: от 0,7 до 68,5 месяца) для группы плацебо. В общей сложности 51 пациент (21%), получавший препарат, и 40 пациентов (17%), получавших плацебо, вынуждены были удлинить свой график дозирования до 300 мг в день в течение 21 дня из-за рецидива ОМЛ.

Из 469 пациентов в исследовании III фазы, получавших лечение, 61% (285/469) были в возрасте 65 лет и старше и 11% (51/469) были в возрасте 75 лет и старше. В целом не

наблюдалось различий в показателях безопасности или эффективности препарата между этими и более молодыми пациентами.

Таблица 3. Исходные демографические и связанные с заболеванием характеристики пациентов в исследовании CC-486-AML-001

Параметр	Онурег (N = 238)	Плацебо (N = 234)
Возраст (лет)		
Медиана (мин., макс.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Возрастная группа, n (%)		
≤65 лет	66 (27,7)	68 (29,1)
≥от 65 лет до < 75 лет	144 (60,5)	142 (60,7)
≥75 лет	28 (11,8)	24 (10,3)
Пол, n (%)		
Мужчины	118 (49,6)	127 (54,3)
Женщины	120 (50,4)	107 (45,7)
Раса, n (%)		
Европеоидная	216 (90,8)	197 (84,2)
Негроидная раса или афроамериканцы	2 (0,8)	6 (2,6)
Монголоидная	6 (2,5)	20 (8,5)
Другие	12 (5,0)	11 (4,7)
Данные не собирались или не были сообщены	2 (0,8)	0 (0)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Цитогенетический риск на момент постановки диагноза, n (%)		
Промежуточный риск ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Высокий риск ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Исходная классификация ОМЛ, n (%)		
ОМЛ с рецидивирующими генетическими нарушениями	39 (16,4)	46 (19,7)

ОМЛ с миелодиспластическими изменениями	49 (20,6)	42 (17,9)
Миелоидные новообразования, обусловленные лечением	2 (0,8)	0 (0)
Неуточненный ОМЛ	148 (62,2)	145 (62,0)
Данные отсутствуют	0 (0)	1 (0,4)
Тип ОМЛ, n (%)		
Первичный (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Вторичный	25 (10,5)	18 (7,7)
Статус минимального остаточного заболевания на момент рандомизации,³ n (%)		
Отрицательный результат	133 (55,9)	111 (47,4)
Положительный результат	103 (43,3)	116 (49,6)
Данные отсутствуют	2 (0,8)	7 (3,0)

ОМЛ - острый миелолейкоз; МДС - миелодиспластический синдром; ХММЛ - хронический миеломоноцитарный лейкоз; ECOG - Восточная объединенная онкологическая группа; ПР - полная морфологическая ремиссия; ПРн - полная морфологическая ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

¹ Промежуточный риск определяли как нормальный цитогенетический показатель +8, t(9; 11) или другой неопределенный вариант.

² Группа высокого риска определялась при наличии комплекса (≥ 3 аномалий): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9; 11); inv(3); t(3;3); t(6;9); или t(9;22). Источник промежуточного и высокого риска: Рекомендации по клинической практике в онкологии по лечению ОМЛ от Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений.

³ Статус МОЗ в костном мозге определяли в период скрининга методом проточной цитометрии с уровнем чувствительности 0,1%.

Большинство пациентов получали консолидирующую после индукционной терапии как в группах лечения препаратом (78%), так и в группах плацебо (82%); более 90% этих пациентов в каждой группе лечения прошли 1 или 2 курса консолидирующей терапии после индукционной терапии (таблица 4).

Таблица 4. Консолидирующая терапия в исследовании CC-486-AML-001

Параметр	Онурег (N = 238)	Плацебо (N = 234)
Получали консолидирующую терапию после индукционной терапии		
Да, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 курс, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 курс, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 курс, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)

Нет, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Статус ПР/ПРН на момент рандомизации		
ПР, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
ПРН, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Отсутствует ПР/ПРН, ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Данные отсутствуют, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

ПР - полная ремиссия; ПРН - полная морфологическая ремиссия с неполным восстановлением показателей крови.

^a У этих пациентов исходный уровень бластов в костном мозге составлял менее 5%, а АЧН < 1 x 10⁹ и тромбоциты < 100 x 10⁹.

Эффективность препарата у взрослых пациентов с ОМЛ была установлена на основании общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

Результаты в отношении эффективности представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты по эффективности, полученные в исследовании CC-486-AML-001 (популяция ITT)

Конечные точки	Онурег (N = 238)	Плацебо (N = 234)
Общая выживаемость		
Случаи ОВ, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Медиана ОС, мес (95% ДИ)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Отношение рисков (95% ДИ) значение p	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Безрецидивная выживаемость		
События, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Медиана БРВ, месяцы (95% ДИ)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Отношение рисков (95% ДИ) значение p	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	
Время до развития рецидива		
Рецидив, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Медиана времени до рецидива, месяцы (95% ДИ)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Время до полной отмены лечения		
Терапия полностью отменена, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Медиана времени до полной отмены терапии, месяцы (95% ДИ)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)

Терапия отменена - рецидив, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)
-----------------------------------	------------	------------

ДИ - доверительный интервал.

Запланированные подгрупповые анализы показателей ОВ и БРВ показали последовательный терапевтический эффект препарата во всех демографических и связанных с заболеванием подгруппах, включая исходный цитогенетический риск, количество полученных ранее циклов консолидирующей терапии и статус ПР/ПРн.

Кривые Каплана-Майера отображают результаты по ОВ (рис. 1) и БРВ (рис. 2).

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера для общей выживаемости: Онурег по сравнению с плацебо (популяция ИТТ)

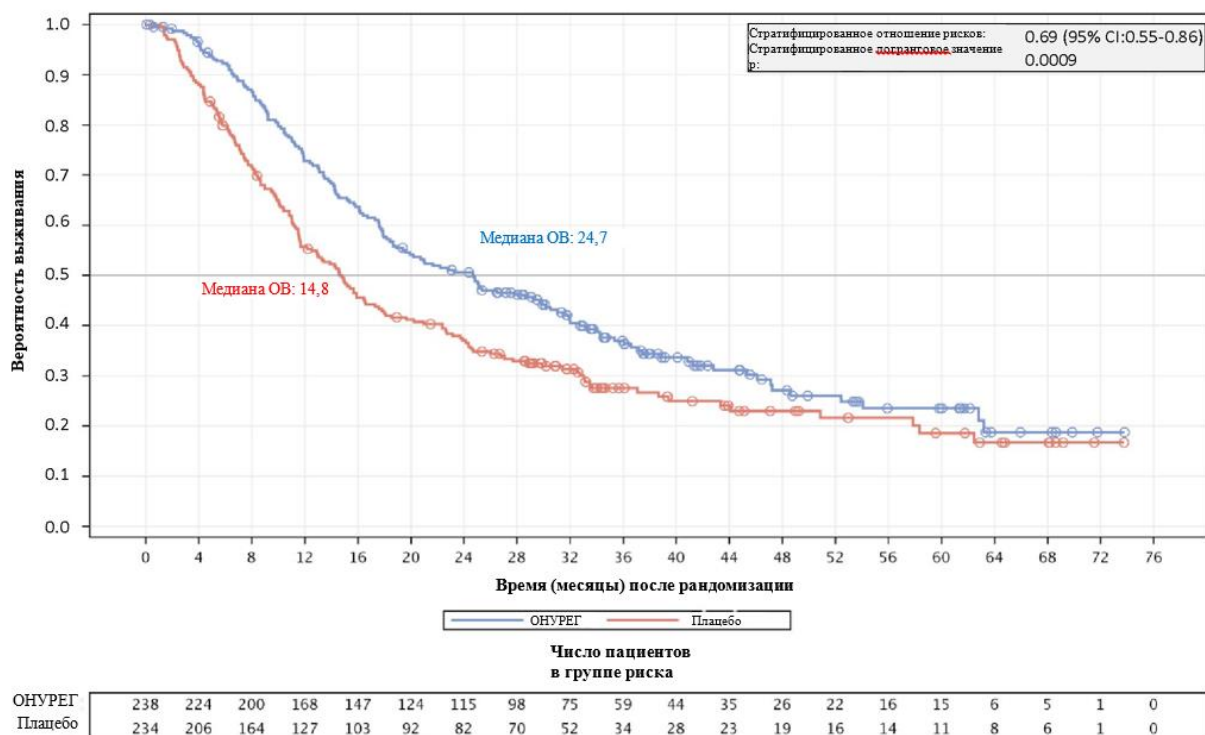
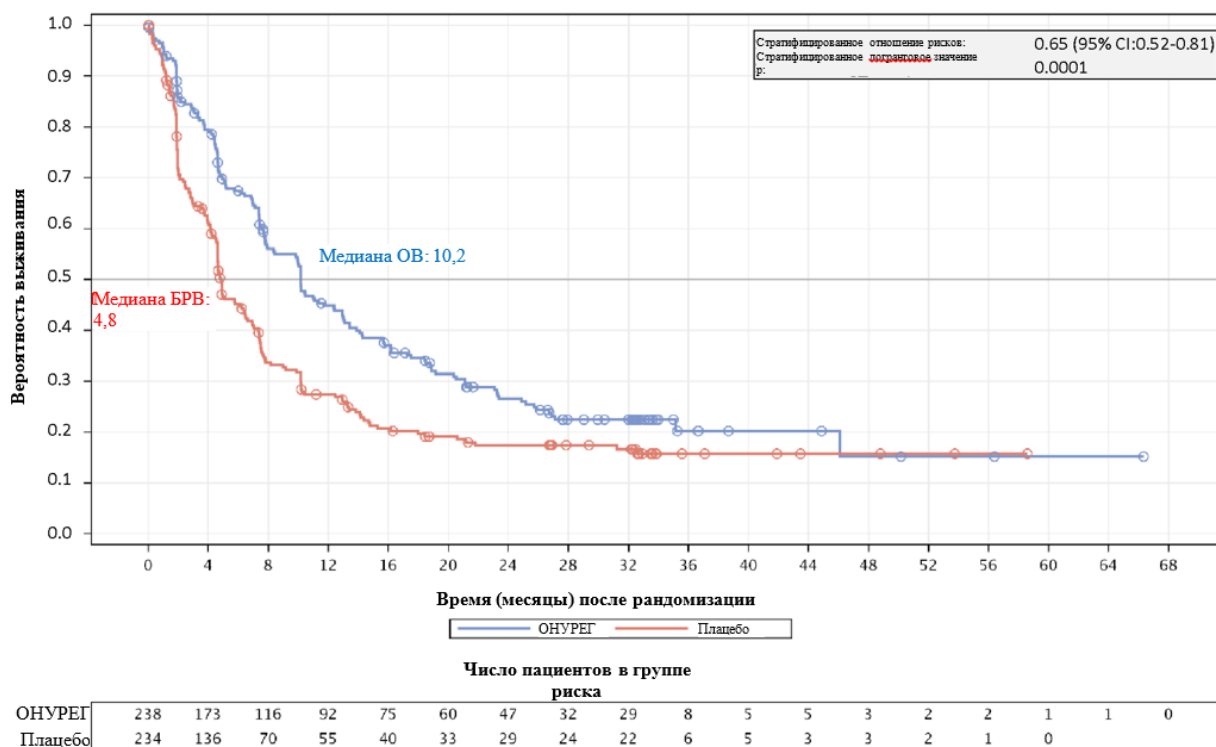


Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера для безрецидивной выживаемости: Онурег по сравнению с плацебо (популяция ITT)



У пациентов, у которых доза была увеличена до 300 мг и прием препарата продлен до 21 дня ввиду рецидива заболевания, медиана ОВ (22,8 месяца для препарата и 14,6 месяца для плацебо) и медиана БРВ (7,4 месяца для препарата и 4,6 месяца для плацебо) были сопоставимы с общими результатами исследования.

Препарат продемонстрировал превосходящую эффективность по критерию ОВ по сравнению с плацебо как у пациентов с минимальным остаточным заболеванием (МОЗ), так и у пациентов без МОЗ. Эффективность по показателю ОВ была более выражена у пациентов с МОЗ (отношение рисков = 0,69; 95% ДИ: 0,51-0,93), чем у пациентов с отрицательным МОЗ (отношение рисков = 0,81; 95% ДИ: 0,59-1,12).

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ)

КЖСЗ оценивали с использованием шкалы утомляемости в Опроснике функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT, шкала утомляемости), индекса полезности для здоровья (health utility index) с пятью измерениями на трех уровнях (EQ-5D-3L) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Исходно пациенты имели низкий уровень утомляемости и хороший уровень КЖСЗ, которые в целом были сопоставимы с таковыми в общей популяции того же возраста. Этот уровень КЖСЗ поддерживался с течением времени на фоне приема препарата по сравнению с исходным уровнем, а также на фоне плацебо. Установлено, что как время до окончательного ухудшения, так и доля пациентов, испытывающих клинически значимое ухудшение, были одинаковыми между теми, кто

получал препарат и плацебо. В целом результаты показывают, что КЖСЗ было сходным в группах лечения препаратом и плацебо, без клинически значимого ухудшения с течением времени.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Экспозиция в целом была линейной с дозопропорциональным увеличением системной экспозиции; наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность. Среднее геометрическое (коэффициент вариаций [% KB]) значения $C_{\max}$ и AUC после приема внутрь однократной дозы 300 мг составляли 145,1 нг/мл (63,7) и 241,6 нг/мл (64,5) соответственно. Повторный прием препарата в рекомендованной дозе не приводит к его накоплению.

Абсорбция азацитидина была быстрой, со медианой $T_{\max}$, равной 1 часу после приема дозы. Пероральная биодоступность по сравнению с подкожным (п/к) введением составляла в среднем примерно 11%.

Влияние пищи

Влияние пищи на экспозицию препарата было минимальным. Следовательно, препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

После приема внутрь среднее геометрическое кажущегося объема распределения составляло 12,6 л/кг для человека с массой тела 70 кг. Связывание азацитидина с белками плазмы составляло от 6 до 12%.

Биотрансформация

По данным *in vitro*, метаболизм азацитидина не опосредуется изоферментами цитохрома P450 (CYP). Азацитидин подвергается спонтанному гидролизу и дезаминированию под воздействием цитидиндезаминазы.

Элиминация

Среднее геометрическое кажущегося клиренса составляло 1242 л/час, а среднее геометрическое периода полувыведения составляло приблизительно 0,5 часа. После внутривенного введения ^{14}C -меченного азацитидина 5 пациентам со злокачественными новообразованиями, кумулятивная экскреция с мочой составила 85% от дозы. На экскрецию с калом приходилось < 1% дозы, меченной радиоактивным изотопом, в течение 3 дней. Среднее выведение с мочой после п/к введения ^{14}C -меченного азацитидина составило 50%. Количество неизмененного азацитидина, которое выводилось с мочой, относительно введенной дозы составляло < 2% после п/к введения или приема внутрь. После приема внутрь экскреция с калом не измерялась.

Лица пожилого возраста

В популяционном анализе фармакокинетики (ФК) 286 пациентов с ОМЛ было установлено, что возраст (от 46 до 93 лет) не оказывал клинически значимого влияния на ФК препарата. Следовательно, коррекция дозы препарата не требуется, независимо от возраста пациента.

Печеночная недостаточность

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции печени не проводились. Маловероятно, что печеночная недостаточность влияет на ФК в клинически значимой степени, поскольку азацитидин подвергается спонтанному гидролизу и дезаминированию, опосредованным цитидиндезаминазой. Популяционный ФК-анализ показал, что уровень АСТ (от 8 до 155 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (от 5 до 185 Ед/л) и легкая печеночная недостаточность (билирубин (БИЛ) $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН или БИЛ $1-1,5 \times$ ВГН при любом уровне АСТ) не оказывали клинически значимого влияния на ФК азацитидина. Влияние средней или тяжелой печеночной недостаточности (БИЛ $> 1,5 \times$ ВГН и любой уровень АСТ) на ФК азацитидина неизвестно.

Почечная недостаточность

При оценке показателей у пациентов с новообразованиями ФК азацитидина у 6 пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) > 80 мл/мин) и 6 пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) сравнивали после ежедневного п/к введения (с 1 по 5 дни) в дозе $75 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. При почечной недостаточности тяжелой степени экспозиция азацитидина увеличивалась примерно на 70% после однократного и на 41% после многократного п/к введения. Это увеличение экспозиции не коррелировало с повышением частоты нежелательных явлений.

Популяционный анализ фармакокинетики после введения препарата в дозе 300 мг показал, что у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК: от ≥ 60 до < 90 мл/мин), средней (КК: от ≥ 30 до < 60 мл/мин) и тяжелой степени (КК: < 30 мл/мин) отмечается увеличение AUC азацитидина в плазме крови на 19%, 25% и 38% соответственно. Влияние почечной недостаточности тяжелой степени на экспозицию препарата было аналогично показателям из упомянутого выше клинического исследования среди пациентов с почечной недостаточностью при инъекции азацитидина (увеличение AUC на $\sim 40\%$). Экспозиция азацитидина (AUC) примерно на 75% ниже после приема внутрь по сравнению с экспозицией, которая достигается после п/к введения. В связи с этим повышение экспозиции примерно на 40% после приема внутрь все еще считается безопасным и переносимым. Таким образом, у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени дозу препарата корректировать не требуется.

Расовая/этническая принадлежность

Влияние расовой/этнической принадлежности на ФК препарата неизвестно.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследовании токсичности при приеме внутрь (продолжительностью 14 дней) у собак смерть наступала при введении доз 8 и 16 мг/м²/сут. Максимальная переносимая доза (МПД) составляла 4 мг/м²/сут. При введении одной или всех доз наблюдалось развитие панцитопении, коррелировавшей с гипоплазией костного мозга, истощения лимфоидной ткани, расширения желез/просвета и некроза единичных клеток в криптах слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника и (или) вакуолизации центрилобулярных гепатоцитов. При введении МПД эти состояния частично или полностью разрешались через 3 недели. После парентерального введения азацитидина в сопоставимых диапазонах доз грызунам, собакам и обезьянам наблюдались сходная смертность и аналогичная токсичность со стороны органов-мишеней. Данные доклинических исследований токсичности при многократном введении азацитидина не выявили особых опасностей для человека.

Азацитидин индуцирует генетические мутации и хромосомные aberrации в системах клеток бактерий и млекопитающих *in vitro*. Потенциальную канцерогенность азацитидина изучали на мышах и крысах. При интраперитонеальном введении самкам мышей 3 раза в неделю на протяжении 52 недель азацитидин индуцировал развитие опухолей гемопозитической системы. У мышей, получавших азацитидин интраперитонеально в течение 50 недель, наблюдалось увеличение частоты развития опухолей лимфоретикулярной системы, легкого, молочной железы и кожи. В исследовании онкогенности на крысах было выявлено увеличение частоты развития опухолей яичек.

В исследовании ранней эмбриотоксичности на мышах после однократной интраперитонеальной инъекции азацитидина в период органогенеза частота внутриутробной смерти плода (усиленной резорбции) составила 44%. У мышей, подвергнутых воздействию азацитидина в период закрытия твердого неба или ранее, были выявлены пороки развития головного мозга. При введении азацитидина крысам в предимплантационный период препарат не вызывал нежелательных реакций, однако он оказывал явное эмбриотоксическое действие при введении в период органогенеза. Пороки развития плода во время органогенеза у крыс включали пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) (экзэнцефалия или энцефалоцеле), пороки развития конечностей (микромелия, деформированная стопа, синдактилия, олигодактилия) и другие (микрофтальмия, микрогнатия, гастрошизис, отечность и пороки развития ребер).

Введение азацитидина самцам мышей до спаривания с самками, не подвергавшимся воздействию препарата, приводило к снижению фертильности и гибели потомства в период дальнейшего эмбрионального и постнатального развития. Введение препарата самцам крыс вызывало снижение массы яичек и эпидидимит, снижение количества сперматозоидов в сперме, снижение частоты наступления беременности, увеличение количества эмбрионов с пороками развития и повышение частоты гибели эмбрионов у оплодотворенных самок (см. раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав таблетки, покрытой пленочной оболочкой, - ядро:

Маннитол (E421)

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (E460, E551)

Кроскармеллоза натрия (E468)

Магния стеарат (E570)

Онурег, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, - пленочная оболочка (Опадрай

II розовый):

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

Макрогол (E1521)

Триацетин (E1518)

Железа оксид красный (E172)

Онурег, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, - пленочная оболочка (Опадрай

II коричневый):

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Лактозы моногидрат

Макрогол (E1521)

Триацетин (E1518)

Железа оксид желтый (E172)

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из нейлон(ОПА)/ПВХ/Ал с алюминиевой фольгой. По 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия (2 специальных стикера).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препарат является цитотоксическим лекарственным средством. При попадании порошка из таблетки, покрытой пленочной оболочкой, на кожу необходимо немедленно тщательно промыть кожу водой с мылом. Если порошок попал на слизистые оболочки, необходимо тщательно промыть этот участок водой.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

Тел.: +1 609 818 3737

Факс: +1 609 818 3804

Электронная почта: worldwide.safety@bms.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной Вал, дом 9

Тел.: + 7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002384)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Онурег доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.