

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД, 25 мг/мл, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азацитидин.

Каждый флакон содержит 100 мг азацитидина.

После восстановления каждый мл суспензии содержит 25 мг азацитидина (100 мг/4 мл).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

Пористая масса или порошок с фрагментами пористой массы от белого до белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД применяется для лечения взрослых пациентов, которым не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), имеющих:

- миелодиспластический синдром (МДС) с высокой или промежуточной – 2 степенью риска в соответствии со шкалой IPSS (Международная прогностическая система баллов);
- острый миелоидный лейкоз (ОМЛ);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) с 10–29 % бластных клеток в костном мозге без миелопролиферативных нарушений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД должно проводиться под наблюдением

врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед введением препарата рекомендуется назначить противорвотные препараты.

В ходе наблюдения за пациентами оценивают ответ со стороны показателей крови и возможные проявления токсичности, в частности, со стороны крови и почек (см. раздел 4.4), которые могут потребовать отсрочки следующего курса лечения или снижения дозы препарата.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая начальная доза препарата АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД при проведении первого цикла терапии для всех пациентов, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м² поверхности тела. Препарат вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам не требуется специального режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется изменять стартовую дозу азациитидина у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел 5.2). При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке менее 20 ммоль/л доза препарата для следующего цикла терапии должна быть уменьшена на 50 %. При необъяснимом повышении концентрации креатинина сыворотки крови или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза или более от исходных значений, или выше верхней границы нормы 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 % (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось (см. раздел 4.4). Данной категории пациентов не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующее изменение дозы будет зависеть от результатов исследования крови. Противопоказано применение препарата АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологической токсичностью считается максимальное снижение количества клеток в течение данного цикла лечения (надир), если количество тромбоцитов снижается до $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и ниже и/или абсолютное число нейтрофилов (АЧН) снижается до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и ниже.

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

Пациенты с исходными (до начала терапии препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД) показателями количества лейкоцитов $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$.

Если на фоне лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД 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, изменение дозы препарата не требуется. Если количество клеток крови не увеличилось до необходимого значения в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным в таблице 1. При использовании измененной дозы продолжительность цикла терапии должна восстановиться до 28 дней.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы азацитина при продолжительности восстановительного периода более 14 дней

Минимальное количество клеток крови в течение одного цикла терапии		Доза для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней (%)
АЧН ($\times 10^9/\text{л}$)	Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

* Восстановление = количество (к-во) $\geq$ надир + $(0,5 \times [\text{Исходное к-во} - \text{надир}])$

Пациенты с исходными (до начала терапии препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД) показателями количества лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$.

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

Пациентам, у которых количество клеток крови не превысило 50% порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференцировки клеточных ростков, очередной курс лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не более 14 дней, изменение дозы препарата АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД 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 изменение дозы препарата. Если клеточная насыщенность костного мозга $\leq 50 \%$, введение препарата АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД должно быть отложено, а доза уменьшена согласно приведенным в таблице 2 рекомендациям.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы азацитидина при показателе клеточного насыщения костного мозга $\leq 50 \%$ и продолжительности восстановительного периода более 14 дней

Клеточное насыщение костного мозга	Доза для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней (%)	
	Восстановление * ≤ 21 день	Восстановление* > 21 день
15–50 %	100 %	50 %
$< 15 \%$	100 %	33 %

* Восстановление = количество (к-во) $\geq$ надир + $(0,5 \times [\text{Исходное к-во} - \text{надир}])$

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

Расчет индивидуальной дозы

Общую дозу с учетом площади поверхности тела (ППТ) можно рассчитать следующим образом: общая доза (мг) = доза (мг/м²) $\times$ ППТ (м²)

Пример расчета индивидуальной дозы азацитидина представлен в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Расчет индивидуальной дозы азацитидина

Поверх ность тела (м ²)	100 % рекомендованной начальной дозы (75 мг/м ²)		50 % рекомендованной начальной дозы (37,5 мг/м ²)		33 % рекомендованной начальной дозы (25 мг/м ²)	
	Суточная доза	Объем раствора	Суточная доза	Объем раствора	Суточная доза	Объем раствора
1,4	105 мг	4,2 мл **	52,5 мг	2,1 мл	35 мг	1,4 мл *
1,5	112,5 мг	4,5 мл **	56,25 мг	2,25 мл *	37,5 мг	1,5 мл *
1,6	120 мг	4,8 мл **	60 мг	2,4 мл *	40 мг	1,6 мл *
1,7	127,5 мг	5,1 мл **	63,75 мг	2,55 мл *	42,5 мг	1,7 мл *
1,8	135 мг	5,4 мл **	67,5 мг	2,7 мл *	45 мг	1,8 мл *
1,9	142,5 мг	5,7 мл **	71,25 мг	2,85 мл *	47,5 мг	1,9 мл *
* 1 флакон, содержащий 100 мг азацитидина ** 2 флакона, содержащих 100 мг азацитидина						

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения азацитидина у детей в возрасте 0–17 лет в настоящее время не установлены.

Способ применения

Восстановленная суспензия препарата АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД вводится подкожно в область плеча, бедра или живота. Места инъекции должны чередоваться. Место для очередной инъекции должно находиться более чем на 2,5 см от предыдущего. Препарат не должен вводиться в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в том числе в участки кожи с кровоизлияниями).

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

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к азацитидину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Распространенные злокачественные опухоли печени

- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лабораторные тесты

До начала лечения и перед каждым циклом лечения необходимо оценивать активность печеночных ферментов, концентрацию креатинина и натрия бикарбоната в плазме крови. Развернутый клинический анализ крови следует проводить до начала лечения и по мере необходимости для оценки ответа и степени токсических эффектов, но как минимум перед началом каждого цикла лечения (см. раздел 4.8).

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

Пациенты, страдающие тяжелой застойной сердечной недостаточностью, другими выраженными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, не были включены в регистрационные исследования (AZA PH GL 2003 CL 001 и AZA-AML-001), поэтому безопасность и эффективность азацитидина у них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований азацитидина, показали, что частота нежелательных сердечно-сосудистых явлений существенно выше у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких (см. раздел 4.8). Поэтому данной категории пациентов препарат АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД рекомендуется проводить исследование сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

Некротизирующий фасциит, включая случаи с летальным исходом, был зарегистрирован у пациентов на фоне применения азацитидина. У пациентов, у которых диагностирован некротизирующий фасциит, терапия препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД должна быть прекращена, и незамедлительно назначено соответствующее лечение.

Синдром лизиса опухоли

Высокий риск развития синдрома лизиса опухоли отмечается у тех пациентов, у которых выявляется высокая опухолевая нагрузка перед началом лечения. За этими пациентами необходимо установить постоянное наблюдение и принимать соответствующие меры предосторожности.

Гематологическая токсичность

Лечение азацитидином сопровождается развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, особенно в течение первых двух циклов (см. раздел 4.8). Для контроля

эффективности лечения и возможных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) должен проводиться развернутый анализ крови, как минимум, перед каждым циклом лечения. После проведения первого лечебного цикла доза 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Нарушения функций печени

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функций печени не проводились. На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени отмечены случаи развития печеночной комы с летальным исходом, особенно при уровне альбумина в сыворотке крови < 30 г/л.

Состояние пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать для своевременного выявления нежелательных явлений.

Противопоказано применение азацитидина у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. раздел 4.3).

Нарушения функций почек

У пациентов, получавших лечение азацитидином внутривенно в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, отмечались нарушения функции почек, включавшие различные состояния: от повышения концентрации креатинина в плазме крови до развития почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Кроме того, почечный канальцевый ацидоз, диагностированный на основании снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови < 20 ммоль/л в сочетании с защелачиванием мочи и гипокалиемией (концентрация калия в плазме крови < 3 ммоль/л) развился у 5 пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших лечение азацитидином и этопозидом.

В случае необъяснимого снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови (< 20 ммоль/л) или необъяснимого повышения концентрации креатинина, или концентрации мочевины в плазме крови доза препарата должна быть снижена или очередной цикл терапии должен быть отложен (см. раздел 4.2). Пациентов следует проинструктировать немедленно сообщать врачу о развитии олигурии и анурии.

Хотя не отмечено клинически значимой разницы в частоте нежелательных явлений у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек, состояние пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно мониторировать для контроля нежелательных явлений, так как азациитидин/его метаболиты выводятся преимущественно почками.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатионтрансферазы в метаболизме азациитидина маловероятно. В связи с этим взаимодействие *in vivo* с данными ферментами, участвующими в метаболизме, не представляется клинически значимым.

Клинически значимое ингибирующее или индуцирующее действие азациитидина на ферменты цитохрома P450 маловероятно (см. раздел 5.2).

Не проводилось целенаправленных клинических исследований взаимодействия азациитидина с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после его окончания.

Беременность

Недостаточно данных о применении азациитидина у беременных. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД противопоказан при беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, проникает ли азациитидин/его метаболиты в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные нежелательные лекарственные реакции (СНЛР) у детей, находящихся

на грудном вскармливании, женщины, которым показано лечение азацитидином, должны прекратить кормление грудью.

Фертильность

Не получено данных о влиянии азацитидина на фертильность человека. В исследованиях на животных показана способность азацитидина снижать репродуктивную функцию у самцов. Перед началом лечения мужчинам следует проконсультироваться относительно возможности консервации спермы.

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

Азацитидин оказывает незначительное или умеренно выраженное влияние на способность пациента к управлению транспортными средствами и использованию механизмов. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данного нежелательного явления.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Взрослые пациенты с МДС, ХММЛ и ОМЛ (20–30 % бластов в костном мозге)

Нежелательные реакции, возможно или вероятно связанные с применением азацитидина, наблюдались у 97 % пациентов.

К наиболее частым серьезным нежелательным реакциям, зарегистрированным в исследовании AZA PH GL 2003 CL 001, относились фебрильная нейтропения (8,0 %) и анемия (2,3 %), также зарегистрированные в дополнительных исследованиях (CALGB 9221 и CALGB 8921).

Другие серьезные нежелательные реакции в этих трех исследованиях включали в себя сепсис на фоне нейтропении (0,8 %), пневмонию (2,5 %) (в некоторых случаях – с летальным исходом), тромбоцитопению (3,5 %), реакции гиперчувствительности (0,25 %) и кровотечения (например, кровоизлияния в мозг (0,5 %), желудочно-кишечные кровотечения (0,8 %) и внутричерепные кровотечения (0,5 %)).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении азацитидином являлись гематологические реакции (71,4 %), включая тромбоцитопению, нейтропению и

лейкопению (обычно 3–4 степени тяжести); желудочно-кишечные осложнения (60,6 %), включая тошноту и рвоту (обычно 1–2 степени тяжести), или реакции в месте введения (77,1 %, обычно 1–2 степени тяжести).

Пациенты в возрасте 65 лет и старше с ОМЛ и >30 % бластов в костном мозге

К наиболее частым (≥ 10 %) серьезным НЛР, зарегистрированным в рамках исследования AZA-AML-001 в группе пациентов, получавших азацитидин, были отнесены фебрильная нейтропения (25 %), пневмония (20,3 %) и пирексия (10,6 %). С меньшей частотой у этих пациентов встречались: сепсис (5,1 %), анемия (4,2 %), нейтропенический сепсис (3,0 %), инфекции мочевыводящих путей (3,0 %), тромбоцитопения (2,5 %), нейтропения (2,1 %), воспаление подкожной клетчатки (2,1 %), головокружение (2,1 %) и одышка (2,1 %).

Среди серьезных НЛР с частотой ≥ 30 % в этой же группе пациентов были отмечены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая запор (41,9 %), тошноту (39,8 %) и диарею (36,9 %) (обычно 1–2 степени тяжести), общие нарушения и реакции в месте введения, включая пирексию (37,7 %, обычно 1–2 степени тяжести) и гематологические нарушения, включая фебрильную нейтропению (32,2 %) и нейтропению (30,1 %) (обычно 3–4 степени тяжести).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 представлены НЛР, зарегистрированные на фоне лечения азацитидином в ходе основных клинических исследований у пациентов с МДС и ОМЛ, а также в пострегистрационном периоде.

Частота НЛР определялась соответственно следующей градации: очень часто: ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Частота НЛР указана в таблице 4 согласно максимальному значению, полученному в одном из основных клинических исследований.

Таблица 4. НЛР, зарегистрированные у пациентов с МДС и ОМЛ на фоне лечения азацитидином (в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
пневмония* (включая	сепсис* (включая бактериальный,			некротизи- рующий фасциит*

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
бактериальную, вирусную и грибковую), назофарингит	вирусный и грибковый), сепсис на фоне нейтропении*, инфекции дыхательных путей (верхних отделов и бронхит), инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, дивертикулит, грибковое поражение слизистой оболочки полости рта, синусит, фарингит, ринит, простой герпес, кожные инфекции			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия	панцитопения*, недостаточность костного мозга			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		реакции гиперчувствительности		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
анорексия, снижение	дегидратация		синдром лизиса	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
аппетита, гипокалиемия			опухоли	
<i>Психические нарушения</i>				
бессонница	спутанность сознания, тревожность			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
головокружение, головная боль	внутричерепное кровоизлияние*, обморок, сонливость, летаргия			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	внутриглазное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	выпот в полость перикарда	перикардит		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	снижение артериального давления* (АД), повышение АД, ортостатическая гипотензия, гематома			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
одышка, носовое кровотечение	плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке		интерстициальное заболевание легких	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе, включая чувство дискомфорта в	желудочно-кишечное кровотечение* (включая кровотечения в			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
эпигастральной области и в животе	полости рта), геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
		печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
петехии, зуд (включая генерализованный), сыпь, экхимозы	пурпура, алоpecia, крапивница, эритема, пятнистая сыпь	острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
артралгия, костно-мышечная боль (включая боль в спине, костях и конечностях)	мышечные спазмы, миалгия			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина	почечный канальцевый ацидоз		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
пирексия*, повышенная утомляемость, астения, боль в	кровоизлияние, гематома, уплотнение, сыпь, зуд, воспаление,		некроз в месте инъекции	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
области грудной клетки; покраснение, боль и реакции в месте введения (не уточнены)	изменение цвета кожных покровов, образование узелков и кровоточивость (в месте инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
уменьшение массы тела				

* - редко сопровождалось летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические НЛР

Наиболее частыми (наблюдавшимися у ≥ 10 % пациентов) гематологическими НЛР, связанными с применением азациитидина, являлись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения (обычно 3–4 степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они с меньшей частотой возникают у пациентов с восстановившейся гематопозитической функцией. С большинством гематологических реакций удавалось справляться путем регулярного развернутого исследования крови, отсрочки очередного цикла лечения, профилактического назначения антибиотиков и/или препаратов на основе факторов роста (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)) при нейтропении или переливаний эритроцитарной или тромбоцитарной массы при анемии или тромбоцитопении соответственно.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к развитию нейтропении и повышению риска инфекции. У пациентов на фоне лечения азациитидином были отмечены серьезные НЛР, такие как сепсис, в том числе на фоне нейтропении, и пневмония, некоторые – с летальным исходом.

При развитии инфекций может быть назначена антибактериальная терапия, а также фактор роста (например, Г-КСФ) при нейтропении.

Кровотечения

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе, относящиеся к категории серьезных НЛР, такие как желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. Необходимо осуществлять контроль признаков и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечения, в особенности у пациентов с исходной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, связанной с лечением.

Гиперчувствительность

У пациентов, получавших лечение азацитидином, отмечались реакции гиперчувствительности, относящиеся к категории серьезных. В случае развития анафилактических реакций лечение азацитидином должно быть немедленно прекращено и назначена симптоматическая терапия.

НЛР со стороны кожи и подкожных тканей

Большинство НЛР со стороны кожи и подкожных тканей развивались в месте инъекции. Ни одна из этих НЛР не привела к отмене терапии азацитидином или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство НЛР развивалось во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие локальные НЛР, как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема и поражение кожи, могут потребовать назначения сопутствующей терапии антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эти реакции со стороны кожи следует дифференцировать с инфекциями мягких тканей, иногда развивающимися в месте инъекции. Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, с редкими летальными исходами были отмечены на фоне применения азацитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений указаны выше (см. «Инфекции»).

Желудочно-кишечные НЛР

Наиболее частыми желудочно-кишечными НЛР, связанными с терапией азацитидином, были запор, диарея, тошнота и рвота. При развитии вышеуказанных НЛР назначали симптоматическую терапию противорвотными препаратами для купирования тошноты и рвоты, антидиарейными препаратами для лечения диареи и слабительными препаратами для лечения запора.

НЛР со стороны почек

У пациентов, получавших лечение азацитидином, были отмечены нарушения функции почек, включавшие различные состояния от повышения уровня креатинина и гематурии до развития почечного канальцевого ацидоза, почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4).

НЛР со стороны печени

На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенным метастатическим поражением печени отмечены случаи развития печеночной недостаточности, прогрессирующей печеночной комы с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Сердечно-сосудистые НЛР

Согласно данным клинического исследования у пациентов, получавших азацитидин по поводу впервые выявленного ОМЛ, в ходе которого было разрешено включать пациентов, имевших указание в анамнезе на сердечно-сосудистое или легочное заболевание, было отмечено статистически значимое увеличение частоты НЛР со стороны сердца (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные о безопасности применения азацитидина у пациентов в возрасте ≥ 85 лет (в том числе у 14 [5,9 %] пациентов в возрасте ≥ 85 лет, принимавших участие в исследовании AZA-AML-001).

Дети и подростки

В исследовании AZA-JMML-001 28 детей (в возрасте от 1 месяца до 18 лет) получали азацитидин для лечения МДС ($n = 10$) или ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ) ($n = 18$).

У всех 28 пациентов было отмечено не менее 1 нежелательного явления, и у 17 (60,7 %) пациентов развилось по меньшей мере 1 явление, связанное с лечением. В целом среди детей наиболее частыми нежелательными явлениями были лихорадка, гематологические явления, включая анемию, тромбоцитопению и фебрильную нейтропению, а также нарушения со стороны ЖКТ, в том числе запор и рвота.

У 3 пациентов было отмечено нежелательное явление, возникшее в ходе лечения, которое привело к прекращению терапии препаратом (лихорадка, прогрессирование заболевания и боль в животе).

В исследовании AZA-AML-004 7 детей (в возрасте от 2 до 12 лет) получали азацитидин для лечения ОМЛ при молекулярном рецидиве после первой полной ремиссии.

У всех 7 пациентов было зарегистрировано как минимум 1 нежелательное явление, связанное с лечением. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, тошнота, лейкопения, тромбоцитопения, диарея и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). У 2 пациентов развилось нежелательное явление, связанное с лечением, которое привело к перерыву в применении препарата (фебрильная нейтропения, нейтропения).

В ходе клинического исследования у ограниченного числа детей, получавших азацитидин, никаких новых сигналов безопасности выявлено не было. Профиль безопасности в целом был сопоставим с наблюдавшимся у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (499) 578-02-63

Многоканальный телефон: +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Сообщалось об одном случае передозировки азацитидина в ходе клинического исследования.

Симптомы

У пациента отмечалась диарея, тошнота и рвота после однократного внутривенного введения препарата в дозе 290 мг/м², которая превышала рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

Лечение

При передозировке рекомендуется мониторировать концентрацию соответствующих клеток крови и назначать, при необходимости, поддерживающее лечение.

Не существует специфического антидота при передозировке азациитидином.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC07

Механизм действия

Противоопухолевое действие азациитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематopoэтических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азациитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически нечувствительны к азациитидину. Инкорпорация азациитидина 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 ре-экспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азациитидина еще не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 75 мг/м² азациитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации (C_{max}) 750 ± 403 нг/мл через 0,5 часа после введения (первая точка забора образца). Абсолютная биодоступность азациитидина при подкожном введении составляет 89 % по отношению к данному показателю при внутривенном введении (однократная доза 75 мг/м²) на основании результатов определения

площади под кривой «концентрация-время» (AUC). При подкожном введении азацитидина в дозах от 25 до 100 мг/м² AUC и C_{max} изменялись практически пропорционально.

Распределение

После внутривенного введения среднее значение объема распределения составило 76 ± 26 л, а системный клиренс 147 ± 47 л/час.

Биотрансформация

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. При проведении исследования на S9 фракциях печени метаболиты азацитидина формировались независимо от НАДФН, следовательно, метаболизм азацитидина не опосредуется изоферментами цитохрома P450. Результаты исследования азацитидина *in vitro* на культивированных гепатоцитах человека показали, что в концентрациях от 1,0 до 100 мкМ (т.е. примерно в 30 раз выше концентраций, достигаемых в клинических условиях) азацитидин не индуцировал CYP 1A2, 2C19 или 3A4, или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азацитидина на ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), препарат в концентрациях до 100 мкМ не ингибировал активность этих ферментов. Таким образом, маловероятно, что азацитидин в концентрациях, достигаемых в клинических условиях, оказывал индуцирующее или ингибирующее действие на ферменты цитохрома CYP.

Элиминация

Азацитидин быстро выводится из организма, после подкожного введения его период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 41 ± 8 мин. После подкожного введения азацитидина в дозе 75 мг/м² 1 раз в день в течение 7 дней не наблюдалось его аккумуляции. Большая часть азацитидина (50–85 %) и/или его метаболитов выводится почками. После внутривенного и подкожного введения ¹⁴C-азацитидина в моче определялось 85 и 50 % введенных радиоизотопов соответственно. Через кишечник выводится < 1 % препарата.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Влияние нарушения функции печени (см. раздел 4.2), а также возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры азацитидина не изучалось.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели экспозиции азацитидина после однократного и многократного подкожного введения. После подкожного введения однократной дозы 75 мг/м² значения показателей экспозиции (AUC и C_{max}) у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести увеличились соответственно на 11–21 %, 15–27 % и 41–66 % по сравнению со значениями этих показателей у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, абсолютные значения экспозиции находились в пределах нормы. Для пациентов с почечной недостаточностью изменение стартовой дозы азацитидина не требуется. Так как азацитидин и/или его метаболиты выводятся преимущественно почками, состояние пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно мониторировать для контроля нежелательных реакций.

Дети

В исследовании AZA-JMML-001 фармакокинетический анализ был проведен у 10 детей с МДС и 18 детей с ЮММЛ на 7 день первого цикла терапии. Медиана (диапазон) возраста пациентов с МДС и ЮММЛ составила 13,3 (1,9–15) лет и 2,1 (0,2–6,9) года соответственно. После внутривенного введения в дозе 75 мг/м² азацитидин быстро (в течение 0,083 часа) достигал C_{max} как у детей с МДС, так и у детей с ЮММЛ. Средние геометрические значения C_{max} составили 1797,5 и 1066,3 нг/мл, а средние геометрические значения AUC_{0-∞} – 606,9 и 240,2 нг·ч/мл у пациентов с МДС и ЮММЛ соответственно.

Средние геометрические значения объема распределения составили 103,9 и 61,1 л у пациентов с МДС и ЮММЛ соответственно. Общая экспозиция азацитидина в плазме крови, по-видимому, была выше у пациентов с МДС, при этом отмечалась умеренная или высокая межиндивидуальная вариабельность значений AUC и C_{max}.

Средние геометрические значения t_{1/2} составили 0,4 и 0,3 часа, а средние геометрические значения клиренса - 166,4 и 148,3 л/ч у пациентов с МДС и ЮММЛ соответственно.

Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследования AZA-JMML-001, объединили и сопоставили с таковыми, полученными у 6 взрослых пациентов с МДС, которым внутривенно вводили азацитидин в дозе 75 мг/м² в рамках исследования AZA-2002-BA-002. После внутривенного введения азацитидина средние значения C_{max} и

AUC_{0-t} были схожими у взрослых пациентов и детей (2750 нг/мл по сравнению с 2841 нг/мл и 1025 нг·ч/мл по сравнению с 882,1 нг·ч/мл соответственно).

В исследовании AZA-AML-004 фармакокинетический анализ был выполнен у 6 из 7 детей хотя бы с одной измеряемой концентрацией препарата после введения дозы. Медиана (диапазон) возраста пациентов с ОМЛ составила 6,7 (2–12) лет.

После многократного введения препарата в дозе 100 мг/м^2 геометрические средние значения C_{max} и $AUC_{0-\text{tau}}$ на 7 день первого цикла терапии составили 1557 нг/мл и 899,6 нг·ч/мл соответственно, при этом наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность значений (CV, %: 201,6 % и 87,8 % соответственно). Азациитидин быстро достигал C_{max} (медиана времени: 0,090 часа с момента внутривенного введения препарата), после чего концентрация снижалась при среднем геометрическом значении $t_{1/2}$ 0,380 часа.

Средние геометрические значения клиренса и объема распределения составили 127,2 л/ч и 70,2 л соответственно.

Экспозиция азациитидина, наблюдавшаяся у детей с ОМЛ при молекулярном рецидиве после первой полной ремиссии, была сопоставима с таковой, определенной на основании объединенных данных 10 детей с МДС и 18 детей с ЮММЛ, а также с экспозицией азациитидина у взрослых пациентов с МДС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.

Хранение восстановленного раствора

С микробиологической точки зрения восстановленный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, ответственность за сроки и условия хранения возлагается на пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке).

Условия хранения после восстановления препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг препарата (соответствует 100 мг азацитидина) во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 30 мл, герметично укупоренные бромобутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками комбинированными.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 15 или 20 флаконов с приложением листков-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов, помещают в коробку из картона (для стационаров).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Препарат АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД – это цитотоксический лекарственный препарат, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. При контакте восстановленной суспензии азацитидина с кожей следует немедленно тщательно промыть ее водой с мылом. При попадании на слизистую оболочку – тщательно промыть ее водой.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекции

При прибавлении 4 мл воды для инъекций образуется гомогенная суспензия белого цвета, свободно проходящая через иглу шприца размером 0,8 мм × 40 мм.

Приготовление восстановленной суспензии

Препарат АЗАЦИТИДИН-ПРОМОМЕД необходимо восстанавливать водой для инъекций.

1. Готовят следующие материалы:

флакон(ы) азацитидина; флакон(ы) воды для инъекций; нестерильные хирургические перчатки; салфетки, смоченные спиртом; шприц(ы) объемом 5 мл и иглу(ы).

2. Набирают шприцом 4 мл воды для инъекции, убедившись в отсутствии пузырьков

воздуха в шприце.

3. Протыкают иглой шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, резиновую пробку флакона азациитидина и вводят воду для инъекций во флакон.
4. После добавления во флакон воды для инъекций и удаления иглы флакон энергично встряхивают до получения однородной суспензии белого цвета. После восстановления 1 мл суспензии содержит 25 мг азациитидина (100 мг/4 мл).
Восстановленный препарат – это однородная суспензия белого цвета без агломератов.
Не следует использовать препарат, содержащий крупные частицы или агломераты. После восстановления не следует фильтровать суспензию, так как это может удалить действующее вещество. Необходимо учесть, что некоторые адаптеры, иглы и закрытые системы снабжены фильтрами, поэтому такие системы не должны быть использованы для введения лекарственного препарата после восстановления.
5. Протирают резиновую пробку флакона и вставляют в нее новый шприц с иглой. Затем переворачивают флакон вверх дном, убедившись, что кончик иглы находится ниже уровня жидкости. Оттягивают поршень шприца назад и набирают в шприц количество препарата, необходимое для получения точной дозы, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. Затем вынимают из флакона шприц с иглой и утилизируют иглу.
6. Плотнo закрепляют на шприце новую иглу для подкожных введений (25 калибра). Не следует чистить иглу перед проведением инъекции для снижения частоты развития реакций в месте введения.
7. Если пациенту требуется более одного флакона с препаратом, следует повторно выполнить все вышеописанные этапы подготовки суспензии. В тех случаях, когда для получения необходимой дозы нужно более одного флакона с препаратом, эту необходимую дозу следует затем разделить поровну, например, доза 150 мг = 6 мл, 2 шприца по 3 мл в каждом. В связи с тем, что на стенках флакона и в игле остается часть препарата, не представляется возможным извлечь полностью весь объем суспензии из флакона.
8. Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Температура суспензии во время введения должна составлять 20–25 °С. Если время введения откладывается на 30 минут и более, суспензия подлежит уничтожению и готовится новая доза. Чтобы восстановить пригодность суспензии, энергично покатайте шприц между ладонями до появления однородной суспензии белого

цвета. Запрещается использовать препарат, если он содержит крупные частицы и агломераты.

После восстановления

Если для восстановления препарата используют воду для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике, восстановленный препарат демонстрирует химическую и физическую стабильность при температуре 25 °С в течение 45 минут и при температуре 2–8 °С в течение 8 часов.

Срок хранения восстановленной суспензии может быть увеличен путем восстановления охлажденной (от 2 до 8 °С) водой для инъекций.

Если для восстановления препарата используют охлажденную (от 2 до 8 °С) воду для инъекций, восстановленный препарат демонстрирует химическую и физическую стабильность при температуре 2–8 °С в течение 22 часов.

С микробиологической точки зрения восстановленный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, ответственность за сроки и условия хранения возлагается на пользователя, но в любом случае срок хранения не более 8 часов при температуре от 2 до 8 °С при восстановлении с использованием воды для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике, или не более 22 часов при восстановлении с использованием охлажденной (от 2 до 8 °С) воды для инъекций.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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