

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

Джоцитадин, 100 мг, 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.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

Ллиофилизированный порошок или пористая масса белого или почти белого цвета.

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

Препарат Джоцитадин 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 Джоцитадин следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед введением препарата необходимо назначить противорвотные препараты.

Режим дозирования

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

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

Длительность лечения

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

Расчет индивидуальной дозы

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

Пример расчета индивидуальной дозы азациитидина представлен в таблице ниже:

Поверхность 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 азациитидина ** 2 флакона, содержащих 100 мг азациитидина						

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом очередного цикла 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.

Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологическая токсичность определяется по максимальному снижению количества клеток крови (надир) в течение данного цикла лечения, если количество тромбоцитов снижается до $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и ниже и/или абсолютное число нейтрофилов (АЧН) снижается до $1 \times 10^9/\text{л}$ и ниже.

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

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

Если на фоне лечения препаратом Джоцитадин у этих пациентов появляются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом откладывается до восстановления количества тромбоцитов и абсолютного числа нейтрофилов до исходных значений.

Если продолжительность восстановительного периода не превышает 14 дней, изменения 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 в таблице ниже. После изменения дозы продолжительность цикла терапии должна быть восстановлена до 28 дней.

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

* восстановление = количество $\geq$ надир + $(0,5 \times [\text{исходное количество} - \text{надир}])$

Пациенты с исходными (до начала первой терапии препаратом Джоцитадин) показателями количества лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, АЧН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$.

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

Пациентам, у которых количество клеток крови не превысило 50 % порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференциации клеточных ростков, очередной цикл лечения препаратом Джоцитадин должен быть отложен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановление заняло не более 14 дней, коррекция дозы препарата Джоцитадин не требуется. Если количество клеток крови не достигло желаемого уровня в течение 14 дней, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточной насыщенности > 50 % коррекция дозы препарата не требуется. Если клеточная насыщенность костного мозга ≤ 50 %, лечение должно быть отложено, а доза снижена согласно рекомендациям, приведенным в таблице ниже:

Клеточная насыщенность 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 $\geq$ надир + $(0,5 \times [\text{исходное количество} - \text{надир}])$

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам не требуется специального режима дозирования. Поскольку у пожилых пациентов вероятность нарушения функции почек выше, рекомендуется мониторировать функцию почек во время лечения.

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось. Состояние пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории пациентов не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующее изменение дозы будет зависеть от результатов исследования крови. Противопоказано применение препарата Джоцитадин у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек стартовую дозу азациитидина изменять не требуется. 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 снижена на 50 %.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Джоцитадин у детей в возрасте до 17 лет в настоящее время не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах 4.8 и 5.2, однако рекомендации относительно доз отсутствуют.

Способ применения

Препарат Джоцитадин предназначен для подкожного введения.

Восстановленная суспензия препарата Джоцитадин 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).

После восстановления суспензию не следует фильтровать. Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением 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 (см. раздел 4.4.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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.

Печеночная недостаточность

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. Противопоказано применение азацитидина у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени.

Почечная недостаточность

У пациентов, получавших лечение азацитидином в комбинации 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 лечащему врачу о развитии олигоурии и анурии.

Хотя не отмечено клинически значимой разницы в частоте нежелательных реакций у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек, состояние пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно мониторировать для контроля нежелательных реакций, так как азацитидин/его метаболиты выводятся преимущественно почками. (см. раздел 4.2.).

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 с 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 препарата азацитидина у них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований препарата азацитидина, показали, что частота сердечно-сосудистых нежелательных реакций существенно выше у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких (см. раздел 4.8.). Поэтому данной категории пациентов препарат Джоцитадин следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом Джоцитадин рекомендуется проводить исследование сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

Некротизирующий фасциит, включая случаи с летальным исходом, был зарегистрирован у пациентов на фоне применения препарата азацитидина. У пациентов, у которых

диагностирован некротизирующий фасциит, терапия препаратом Джоцитадин 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.

Дифференцировочный синдром

Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, получавших азацитидин в виде инъекций. Дифференцировочный синдром может приводить к летальному исходу, его симптомы и клинические признаки включают респираторный дистресс-синдром, инфильтрации в легких, лихорадку, сыпь, отек легких, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела, плевральный выпот, перикардальный выпот, гипотензию и нарушение функции почек. При первом появлении симптомов или признаков, указывающих на дифференцировочный синдром, следует рассмотреть вопрос о применении высоких доз кортикостероидов внутривенно и гемодинамического мониторинга. Также следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема азацитидина в форме инъекций до устранения симптомов, а в случае возобновления приема препарата следует соблюдать осторожность.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Клинических исследований для изучения взаимодействия азацитидина с другими лекарственными препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после его окончания.

Мужчинам следует рекомендовать избегать зачатия детей на фоне терапии азацитидином и применять надежные методы контрацепции как в период лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения.

Беременность

Не имеется достаточного объема данных о применении азацитидина у беременных женщин. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Потенциальный риск для человека не известен.

Лактация

Неизвестно, проникает ли азацитидин/его метаболиты в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные НЛР 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 Джоцитадин, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данной нежелательной реакции. (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

У 91 % пациентов развились нежелательные реакции, возможно или вероятно, связанные с применением азацитидина.

Наиболее частые серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе опорного исследования (AZA PH GL 2003 CL 001), включали фебрильную нейтропению (8,0 %) и анемию (2,3 %), которые также отмечались в дополнительных исследованиях (CALGB 9221 и CALGB 8921). Другие серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в этих трех исследованиях, включали инфекции, такие как нейтропенический сепсис (0,8 %) и пневмония (2,5 %) (в некоторых случаях со смертельным исходом), тромбоцитопению (3,5 %), реакции гиперчувствительности (0,25 %) и кровотечения (например,

внутричерепные (0,5 %) кровоизлияния, желудочно-кишечные (0,8 %) кровотечения и внутричерепные (0,5 %) кровоизлияния).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении азацитидином являлись гематологические реакции (71,4 %), включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно 3-й или 4-й степени тяжести); нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (60,6 %), включая тошноту и рвоту (обычно 1-й или 2-й степени тяжести), или реакции в месте введения (77,1 %, обычно 1-й или 2-й степени тяжести).

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

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (наблюдавшимися не менее чем у 10 % пациентов) в группе применения азацитидина в исследовании AZA-AML-001 были фебрильная нейтропения (25,0 %), пневмония (20,3 %) и лихорадка (10,6 %). К более редким серьезным нежелательным реакциям в группе применения азацитидина относились сепсис (5,1 %), анемия (4,2 %), нейтропенический сепсис (3,0 %), инфекция мочевыводящих путей (3,0 %), тромбоцитопения (2,5 %), нейтропения (2,1 %), флегмона (2,1 %), головокружение (2,1 %) и одышка (2,1 %).

Наиболее частыми (наблюдавшимися не менее чем у 30 % пациентов) нежелательными реакциями в группе применения азацитидина были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая запор (41,9 %), тошноту (39,8 %) и диарею (36,9 %) (обычно 1-й или 2-й степени тяжести), общие нарушения и реакции в месте введения, включая лихорадку (37,7 %; обычно 1-й или 2-й степени тяжести), и гематологические нарушения, включая фебрильную нейтропению (32,2 %) и нейтропению (30,1 %) (обычно 3-й или 4-й степени тяжести).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне лечения азацитидином в ходе основных клинических исследований у пациентов с МДС и ОМЛ, а также в пострегистрационном периоде. Нежелательные реакции классифицированы в зависимости от частоты в пределах системно-оргannого класса: 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).

Таблица 1: Нежелательные реакции у пациентов с МДС и ОМЛ при лечении азацитидином, о которых сообщалось в рамках клинических исследований и при пострегистрационном опыте применения

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	пневмония* (включая бактериальную,	сепсис* (включая бактериальный, вирусный и			некротизирующий фасциит*

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	вирусную и грибковую), назофарингит	и грибковый), сепсис на фоне нейтропении*, инфекции дыхательных путей (верхних дыхательных путей и бронхит), инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, дивертикулит, грибковое поражение слизистой оболочки полости рта, синусит, фарингит, ринит, простой герпес, кожные инфекции			
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)					дифференцировочный синдром*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия	панцитопения*, недостаточность костного мозга			
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности		
Нарушения метаболизма и питания	анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия	дегидратация		синдром лизиса опухоли	
Психические нарушения	бессонница	спутанность сознания, тревожность			
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	внутричерепное кровоизлияние*, обморок, сонливость, летаргия			
Нарушения со стороны органа зрения		внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние в конъюнктиву			
Нарушения со стороны сердца		выпот в полость перикарда	перикардит		
Нарушения со стороны сосудов		снижение артериального давления* (АД), повышение АД, ортостатическая гипотензия, гематома			

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, носовое кровотечение	плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке		интерстициальное заболевание легких	
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе включая чувство дискомфорта в эпигастральной области и в животе	желудочно-кишечное кровотечение* (включая кровотечения в полости рта), геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	петехии, зуд (включая генерализованный), сыпь, экхимозы	пурпура, алоpecia, крапивница, эритема, пятнистая сыпь	острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия		кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, костно-мышечная боль (включая боль в спине, костях и конечностях)	мышечные спазмы, миалгия			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина	почечный канальцевый ацидоз		
Общие нарушения и реакции в месте введения	пирексия*, повышенная утомляемость, астения, боль в области грудной клетки; покраснение, боль в месте введения (не уточнены)	кровотечение, гематома, уплотнение, сыпь, зуд, воспаление, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и кровоточивость (в месте инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера		некроз в месте инъекции	
Лабораторные и инструментальные данные	уменьшение массы тела				

* редко сопровождалось летальным исходом

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические нежелательные реакции

Наиболее частыми наблюдавшимися (≥ 10 %) нежелательными гематологическими реакциями, связанными с применением азацитидина, являлись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения (обычно 3 или 4 степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они возникают с меньшей частотой у пациентов с восстановившейся гематопозитической функцией.

Большинство нежелательных гематологических реакций требовали стандартного наблюдения за результатами развернутого анализа крови, отсрочки следующего цикла терапии азацитидином, а также назначения антибактериальной профилактики 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 нейтропении и повышению риска возникновения инфекции. У пациентов на фоне лечения азацитидином отмечались серьезные нежелательные реакции, такие как сепсис, в том числе на фоне нейтропении, и пневмония, в некоторых случаях – с летальным исходом. В случае развития инфекции требуется назначение антибактериальной терапии и Г-КСФ при нейтропении.

Кровотечение

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе, относящиеся к категории серьезных нежелательных реакций, 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.

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Большинство побочных реакций со стороны кожи и подкожных тканей отмечались в месте инъекции. Эти реакции никогда не приводили к отмене или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство реакций возникало во время первых двух

циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие местные нежелательные реакции, как сыпь, воспаление, зуд, эритема и поражение кожи могут потребовать назначения сопутствующей терапии антигистаминными препаратами, кортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами.

Эти кожные реакции следует дифференцировать с инфекциями мягких тканей, развивающимися иногда в месте инъекций. Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, в редких случаях приводящий к летальному исходу, были отмечены на фоне применения азациитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений приведены выше, в разделе 4.8. «Инфекции».

Желудочно-кишечные нежелательные реакции

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

Нежелательные реакции со стороны почек

У пациентов, получавших лечение азациитидином, 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.

Нежелательные реакции со стороны печени

На фоне лечения азациитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени отмечены случаи развития печеночной недостаточности и прогрессирующей печеночной комы с летальным исходом.

Нежелательные реакции со стороны сердца

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

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов ≥ 85 лет данные о безопасности применения азациитидина ограничены (в исследованиях оригинального препарата участвовало 14 пациентов ≥ 85 лет [5,9 %]).

Дети

В исследовании AZA-JMML-001 28 детей (в возрасте от 1 месяца до 18 лет) получали азацитидин для лечения МДС (n = 10) или 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 желудочно-кишечного тракта, 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. 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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось об одном случае передозировки азациитидина в ходе клинического исследования. 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 в настоящее время не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 75 мг/м² азациитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме (C_{max}) 750 ± 403 нг/мл через 0,5 ч после введения (первая точка отбора проб). Абсолютная биодоступность азациитидина при подкожном введении составляет 89 % по отношению к данному показателю при

однократном внутривенном введении в дозе 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 средний объем распределения составляет 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, УДФ-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза и глутатионтрансфераза.

Азацитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования, которое индуцируется цитидиндеаминазой. 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 CYP1A2, 2C19 или 3A4 или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азацитидина на ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, 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 сутки в течение 7 дней не наблюдается его аккумуляции.

Большая часть азацитидина (50-85 %) и/или его метаболитов выводится почками. После внутривенного и подкожного введения ¹⁴C-азацитидина, меченного радиоактивным изотопом, в моче определялось 85 и 50 % введенных радиоизотопов, соответственно. Через кишечник выводится менее 1 % препарата.

Особые группы 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/м^2 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 с целью контроля нежелательных явлений.

Дети

В исследовании AZA-JMML-001 оригинального препарата фармакокинетический анализ был проведен у 10 детей с миелодиспластическим синдромом (МДС) и 18 детей с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ) на 7-й 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/м^2 препарат 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 $AUC_{0-\infty}$ – 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 препарата 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 препарат в дозе 75 мг/м^2 в рамках исследования AZA-2002-BA-002. После внутривенного введения препарата 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 острым миелоидным лейкозом (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 $899,6 \text{ нг}\cdot\text{ч/мл}$, соответственно, при этом наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность значений (CV , %: $201,6 \%$ и $87,8 \%$, соответственно). Азациитидин быстро достигал C_{max} (медиана времени: $0,090 \text{ ч}$ с момента внутривенного введения препарата), после чего концентрация снижалась при среднем геометрическом значении $t_{1/2}$ $0,380 \text{ ч}$. Средние геометрические значения клиренса и объема распределения составили $127,2 \text{ л/ч}$ и $70,2 \text{ л}$, 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Азациитидин индуцирует как генные мутации, так и хромосомные aberrации в бактериальных клетках и клетках млекопитающих *in vitro*. Потенциальная канцерогенность азациитидина оценивалась на мышах и крысах. Азациитидин стимулировал рост опухолей гематопоетической системы у самок мышей при внутрибрюшинном введении 3 раза в неделю в течение 52 недель. Повышение частоты опухолей лимфоретикулярной системы, легких, молочной железы и кожи отмечалось у мышей, получавших азациитидин при внутрибрюшинном введении в течение 50 недель. Результаты исследований на крысах выявили увеличенный риск развития опухолей яичек.

В исследованиях раннего эмбриогенеза у мышей с частотой возникновения 44% наблюдалась внутриутробная смерть эмбрионов (повышение резорбции) при однократном внутрибрюшинном введении азациитидина в период органогенеза. Кроме того, обнаруживались и пороки развития головного мозга у мышей, получавших азациитидин во время или до закрытия твердого неба.

У крыс азациитидин, вводимый до имплантации, не вызывал развития нежелательных явлений, но оказывал выраженное эмбриотоксическое действие при введении во время органогенеза. Пороки эмбрионального развития в период органогенеза у крыс включали: аномалии развития ЦНС (экзенцефалия/цефалоцеле), пороки развития конечностей (микромелия, врожденная косолапость, синдактилия, олигодактилия) и другие (микрофтальмия, микрогнатия, гастрошизис, отек и дефекты ребер).

Введение азациитидина самцам мышей до спаривания с самками, не получавшими азациитидин, приводило к снижению фертильности и последующей потере потомства в период эмбриогенеза и постнатального развития.

Введение препарата самцам крыс приводило к снижению веса яичек и придатков яичек, уменьшению числа сперматозоидов, частоты наступления беременности, увеличению количества аномальных эмбрионов и гибели эмбрионов у спариваемых самок (см. раздел 4.6.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (E421)

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Неоткрытые флаконы

4 года.

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 °C в течение 45 минут и при температуре 2-8 °C в течение 8 часов.

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

Если для восстановления препарата используют охлажденную (от 2 до 8 °C) воду для инъекций, восстановленный препарат демонстрирует химическую и физическую стабильность при температуре 2-8 °C 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 °C 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 °C) воды для инъекций.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °C.

Условия хранения после восстановления лекарственного средства см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг азациитидина во флакон из бесцветного стекла гидролитического класса I вместимостью 50 мл, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, закрытый сверху защитной пластиковой крышечкой или без крышечки.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Рекомендации по технике безопасности при обращении с препаратом

Препарат Джоцитадин - это цитотоксический лекарственный препарат, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью.

При контакте восстановленного раствора азациитидина с кожей следует немедленно тщательно промыть ее с мылом и водой. При контакте со слизистыми оболочками – тщательно промыть их водой.

Приготовление восстановленного раствора

Препарат Джоцитадин необходимо восстанавливать водой для инъекций. Срок хранения восстановленной суспензии препарата можно увеличить путем восстановления охлажденной (от 2 до 8 °C) водой для инъекций. Подробная информация о хранении восстановленного препарата представлена в разделе 6.3.

1. Готовят следующие материалы:

флакон(ы) азациитидина; 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.

После добавления во флакон воды для инъекций и удаления иглы флакон энергично встряхивают до получения однородной суспензии белого или почти белого цвета. После восстановления 1 мл суспензии содержит 25 мг азацитидина (100 мг/4 мл). Восстановленный препарат - это однородная суспензия белого или почти белого цвета. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 или почти белого цвета. Запрещается использовать препарат, если он содержит крупные частицы и агломераты.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м,
офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м,
офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92, +7 980-194-89-33

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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