

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

Азацитидин-Ника, 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.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

Лиофилизованная спрессованная масса либо порошок белого или почти белого цвета.

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

Азацитидин-Ника показан 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 содержанием бластов в костном мозге 10-29 % и без признаков миелодиспластического синдрома.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Азацитидин-Ника должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед введением препарата рекомендуется назначить противорвотные препараты.

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата при проведении первого цикла терапии для всех пациентов, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет

75 мг/м² поверхности тела и вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл).

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

В ходе наблюдения за 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 коррекции дозы препарата.

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом каждого цикла должны быть получены результаты исследования функциональной активности печени, концентрации креатинина и бикарбонатов сыворотки 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.

Модификация дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологической токсичностью считается максимальное снижение количества клеток в течение данного цикла лечения (надир), если количество тромбоцитов снижается до $50 \times 10^9/\text{л}$ и ниже и/или абсолютное количество 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 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 Азациитидин-Ника) показателями количества лейкоцитов $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.

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

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

Минимальное количество клеток крови в течение одного цикла терапии		% от начальной дозы 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 x [исходное к- во-надир]).

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

Если перед очередным курсом лечения препаратом Азацитидин-Ника наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного количества нейтрофилов или тромбоцитов не более 50% от их исходных значений, или более 50%, но при наличии признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата Азацитидин-Ника 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 курс лечения препаратом Азацитидин-Ника должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не более 14 дней, корректировка дозы препарата не требуется. Если количество клеток крови не достигло желаемого уровня в течение 14 дней, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточного насыщения $> 50\%$ не требуется изменения дозы препарата. Если клеточное насыщение костного мозга $< 50\%$, введение препарата Азацитидин-Ника должно быть отложено, а доза уменьшена согласно рекомендациям, приведенным в таблице.

Клеточное насыщение костного мозга	% от начальной дозы 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 x [Исходное к- во-надир]).

При использовании модифицированной дозы продолжительность цикла должна быть восстановлена до 28 дней.

Расчет индивидуальной дозы

Общую дозу с учетом площади поверхности тела (ППТ) можно рассчитать следующим образом:

$$\text{общая доза (мг)} = \text{доза (мг/м}^2 \times \text{ППТ (м}^2)$$

Пример расчета индивидуальной дозы азациитидина представлена 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.						

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Азациитидин-Ника допускается назначать пациентам с нарушением функции почек без изменения начальной дозы препарата. При необъяснимом снижении уровня бикарбонатов в сыворотке менее 20 ммоль/л доза препарата для следующего цикла терапии должна быть уменьшена на 50%. При необъяснимом повышении уровня креатинина сыворотки крови или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза или более от исходных значений или выше 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%.

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории пациентов не

требуется изменять начальную дозу препарата. Последующая модификация дозы будет зависеть от результатов исследования крови. Препарат противопоказан пациентам с распространенными метастазами в печени.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Азациитидин-Ника у детей в возрасте 0-18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.2 ОХЛП, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Азациитидин-Ника предназначен для подкожного введения.

Восстановленная суспензия препарата Азациитидин-Ника 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 Азациитидин-Ника не должен вводиться в поврежденные, гиперемизированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в том числе в участки кожи с кровоизлияниями).

После восстановления суспензию не следует фильтровать.

Инструкцию по восстановлению и введению препарата Азациитидин-Ника см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к азациитидину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Распространённые злокачественные опухоли печени (см. раздел 4.4.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом каждого цикла необходимо оценивать активность печеночных ферментов, концентрации 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 азациитидина у них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований азациитидина, показали, что частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений существенно выше у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких (см. раздел 4.8). Поэтому данной категории пациентов азациитидин следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии азациитидином рекомендуется проводить исследование сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

Некротизирующий фасциит, включая случаи с летальным исходом, был зарегистрирован у пациентов на фоне применения азациитидина. У пациентов, у которых диагностирован некротизирующий фасциит, терапия азациитидином 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 азациитидином 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.

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.

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 азацитидин/его метаболиты выводятся преимущественно почками.

Дифференцировочный синдром

Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома (также известного как синдром ретиновой кислоты) у пациентов, получавших азацитидин в виде инъекций. Дифференцировочный синдром может приводить к летальному исходу, его симптомы и клинические признаки включают респираторный дистресс-синдром, инфильтраты 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 ге-

модинамического 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

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

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P450, UDP-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.).

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

Недостаточно данных о применении азацитидина у беременных. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека не известен.

Лактация

Неизвестно, проникает ли азацитидин в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные нежелательные лекарственные реакции (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 (см. раздел 5.3).

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 азацитидином, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данной нежелательной реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

У 97 % 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, внутримозговые [0,5 %] кровоизлияния, желудочно-кишечные [0,8 %] кровотечения и внутричерепные [0,5 %] кровоизлияния).

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении азацитидином были 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота не установлена (оценить по имеющимся данным невозможно). Частота НЛР указана в Таблице 1 согласно максимальному значению, полученному в одном из основных клинических исследований.

Таблица 1: НЛР, зарегистрированные у пациентов с МДС и ОМЛ на фоне лечения азацитидином (в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде).

Поражение органов и систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Инфекции и инвазии	Пневмония* (включая бактериаль-	Сепсис* (включая бактериальный, вирусный и грибковый), сепсис на			Некротизирующий фасциит*

	ную, вирус- ную и гриб- ковую), назофарин- гит	фоне нейтропе- нии*, инфекции дыхательных пу- тей (верхних ды- хательных путей и бронхит) инфек- ции мочевыводя- щих путей, воспа- ление подкожной клетчатки, дивер- тикулит, грибко- вое поражение слизистой обо- лочке полости рта, синусит, фа- рингит, ринит, простой герпес, кожные инфекции			
Доброкаче- ственные, злокаче- ственные и неуточнен- ные новооб- разования (включая кисты и по- липсы)					Синдром дифферен- циации*
Нарушения со стороны крови и лимфатиче- ской си- стемы	Фебрильная нейтропе- ния*, нейтропе- ния, лейкопения,	Панцитопения*, недостаточность костного мозга			

	тромбоцитопения, анемия				
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 кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву			
Нарушение со стороны сердца		Выпот в полость перикарда	перикардит		
Нарушения со стороны сосудов		Снижение артериального давления* (АД), повышение АД, ортостатическая гипотензия, гематома			

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 эпигастриальной 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		
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 и реакции в месте введения (не уточнены)	Кровоизлияние, 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 ин-	Уменьшение массы тела				

струмен- тальные данные					
-------------------------------	--	--	--	--	--

*-редко сопровождалось летальным исходом

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические НЛР

Наиболее частыми (наблюдавшимися у $\geq 10\%$ пациентов) гематологическими НЛР, связанными с применением азацитидина, 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. 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 фактора 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 азацитидином 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 кровоизлияния. 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 азациитидином 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 азациитидином или уменьшению дозы азациитидина 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 азациитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений указаны выше (см. «Инфекции»).

Желудочно-кишечные НЛР

Наиболее частыми желудочно-кишечными НЛР, 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.

НЛР 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 (см. раздел 4.4).

НЛР со стороны печени

На фоне лечения азациитидином 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 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 статистически значимое увеличение частоты НЛР со стороны сердца (см. раздел 4.4).

Пожилые пациенты

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 ЮММЛ ($n = 18$).

У всех 28 пациентов было отмечено не менее 1 НЯ, и у 17 (60,7 %) пациентов развилось по меньшей мере 1 явление, связанное с лечением. В целом среди детей наиболее частыми НЯ 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 НЯ, 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 НЯ, связанное с лечением. Наиболее частыми НЯ были нейтропения, тошнота, лейкопения, тромбоцитопения, диарея и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). У 2 пациентов развилось НЯ, 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 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, строение 1

Телефон +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось об одном случае передозировки азацитидина 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 азацитидина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC07.

Механизм действия

Противоопухолевое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематopoэтических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически не чувствительны к

азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инактивации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в aberrantly 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 азацитидина еще не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 75 мг/м² азацитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации (C_{max}) 750±403 нг/мл через 0,5 часа после введения (первая точка забора образца). Абсолютная биодоступность азацитидина 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 исследований 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/м^2 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 ^{14}C – азацитидина в моче определялось 85 и 50% введенных радиоизотопов, соответственно. Через кишечник выводится <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 для контроля НЛР.

Дети

В исследовании AZA-JMML-001 фармакокинетический анализ был проведен у 10 детей с миелодиспластическим синдромом (МДС) и 18 детей с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (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/м^2 азацитидина 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ – 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, соот-

ветственно. 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 препарата 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 острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составила 6,7 (2-12) лет. После многократного введения препарата в дозе 100 мг/м² геометрические средние значения C_{max} и AUC_{0-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). Азацитидин 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 азацитидина, 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 азацитидина у взрослых пациентов с МДС.

5.3 Доклинические данные о безопасности

Азацитидин индуцирует как генные мутации, так и хромосомные aberrации в бактериальных клетках и клетках млекопитающих *in vitro*. Потенциальная канцерогенность азацитидина оценивалась на мышах и крысах. Азацитидин стимулировал рост опухолей гематopoэтической системы у самок мышей при внутрибрюшинном введении 3 раза в неделю в течение 52 недель. Повышение частоты опухолей лимфopетикулярной системы, легких, мо-

лочной железы и кожи отмечалось у мышей, получавших азацитидин 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 азацитидина в период органогенеза. Кроме того, обнаруживались и пороки развития головного мозга у мышей, получавших азацитидин во время или до закрытия твердого неба.

У крыс азацитидин, вводимый до имплантации, не вызывал развития нежелательных реакций, 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 азацитидина самцам мышей до спаривания с самками, не получавшими азацитидин, 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 беременностей, увеличению количества аномальных эмбрионов и гибели эмбрионов у спариваемых самок (см. раздел 4.4).

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 (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленная суспензия

С микробиологической точки зрения восстановленный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, ответственность за сроки и условия хранения возлагается на пользователя, при этом срок хранения восстановленного лекарственного препарата 45 минут при температуре не выше 25°C, 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

Не требует каких-либо особых условий хранения.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг лиофилизата во флакон из прозрачного боросиликатного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 50 мл, укупоренного серой бромбутиловой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышечкой белого цвета.

Один флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним
Азациитидин является цитотоксическим лекарственным средством, и, как и в случае с другими потенциально токсичными соединениями, следует соблюдать осторожность при обращении и приготовлении суспензий азациитидина. Следует применять процедуры надлежащего обращения с противоопухолевыми лекарственными средствами и их утилизации.

При попадании восстановленного азациитидина на кожу немедленно и тщательно промойте ее водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки тщательно промойте их водой.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекции

Препарат Азациитидин-Ника 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 см. в разделе 6.3.

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 инъекций, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце.
3. Протыкают иглой шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, резиновую пробку флакона азацитидина 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 азацитидина (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°C. 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.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Санмун Фарма»

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Тел.: +375 17 518 24 84

Эл. почта: info@sunmoonpharma.net

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Санмун Фарма»

222223, Минская область, Смолевичский район, Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий Камень»

Тел.: +375 17 518 24 84

Эл. почта: info@sunmoonpharma.net

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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