

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

АЗАЦИТИДИН-ТЛ, 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.

Белого или почти белого цвета лиофилизированная масса.

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

Препарат АЗАЦИТИДИН-ТЛ показан к применению у взрослых пациентов, которым не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), имеющих:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата АЗАЦИТИДИН-ТЛ при проведении первого цикла терапии для всех пациентов, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м^2 поверхности тела. Препарат вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом 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 снижения дозы препарата.

Инъекционный азацитидин не следует использовать как взаимозаменяемый пероральному азацитидину. Дозы и рекомендации по применению различаются для пероральных и инъекционных лекарственных форм азацитидина.

Расчет индивидуальной дозы

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

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

Пример расчета индивидуальной дозы азацитидина представлен в таблице 1.

Таблица 1. Пример расчета индивидуальной дозы азацитидина

ППТ (м ²)	100% рекомендованной начальной дозы		50% рекомендованной начальной дозы		33% рекомендованной начальной дозы	
	(75 мг/м ²)		(37,5 мг/м ²)		(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*

* Один флакон, содержащий 100 мг азацитидина.

** Два флакона, содержащих 100 мг азацитидина.

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.

Коррекция дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

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

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

Пациенты с исходными (до начала терапии препаратом АЗАЦИТИДИН-ТЛ) показателями количества лейкоцитов $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, АЧН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$
Если на фоне лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ТЛ 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, изменения дозы препарата не требуется. Если количество клеток

крови не увеличилось до необходимого значения в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным в таблице 2. При использовании измененной дозы продолжительность цикла терапии должна восстановиться до 28 дней.

Таблица 2. Коррекция дозы азацитидина при выявлении симптомов гематологической токсичности

Количество клеток крови		Процент от начальной дозы для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало более 14 дней
АЧН	количество тромбоцитов	
$\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	$\leq 50,0 \times 10^9/\text{л}$	50%
$> 1,0 \times 10^9/\text{л}$	$> 50,0 \times 10^9/\text{л}$	100%

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

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

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

Пациентам, у которых количество клеток крови не превысило 50% порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференцировки клеточных ростков, очередной курс лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ТЛ должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не более 14 дней, изменения дозы препарата АЗАЦИТИДИН-ТЛ 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 клеточная насыщенность костного мозга $\leq 50\%$, введение препарата АЗАЦИТИДИН-ТЛ должно быть отложено, а доза уменьшена согласно приведенным в таблице 3 рекомендациям.

Таблица 3. Коррекция дозы азацитидина в зависимости от клеточной насыщенности костного мозга

Клеточное насыщение костного мозга	Процент от начальной дозы для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало более 14 дней	
	восстановление* ≤ 21 день	восстановление* > 21 дня
15–50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

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

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Не требуется изменять стартовую дозу азацитидина у пациентов с нарушениями функции

почек (см. раздел 5.2). При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке <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 или более раза от исходных значений или выше верхней границы нормы очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров до нормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена на 50% (см. раздел 4.4).

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функции печени не проводилось (см. раздел 4.4). 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 АЗАЦИТИДИН-ТЛ у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пожилые пациенты

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 АЗАЦИТИДИН-ТЛ у детей в возрасте 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лабораторные тесты

До начала лечения и перед каждым циклом лечения необходимо оценивать активность печеночных ферментов, концентрацию креатинина и натрия бикарбоната в плазме крови.

Развернутый клинический анализ крови следует проводить до начала лечения и по мере необходимости для оценки ответа и степени токсических эффектов, но как минимум перед началом каждого цикла лечения (см. раздел 4.8).

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

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

Некротизирующий фасциит

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

Синдром лизиса опухоли

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

Гематологическая токсичность

Лечение азацитидином сопровождается развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, особенно в течение первых 2 циклов (см. раздел 4.8). Для контроля эффективности лечения и возможных нежелательных 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 функции печени

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функции 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 функции почек

У пациентов, получавших лечение азациитидином 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 азациитидином и этопозидом.

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

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

Синдром дифференциации

Сообщалось о случаях синдрома дифференциации (также известного как синдром ретиновой кислоты) у пациентов, получавших азациитидин в виде инъекций. Синдром дифференциации 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 синдром дифференциации, следует рассмотреть вопрос о применении высоких доз кортикостероидов внутривенно и гемодинамического мониторинга. Также следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема азациитидина 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 азациитидина с другими лекарственными препаратами.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 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 5.1). Потенциальный риск для человека неизвестен.

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 (см. раздел 5.1).

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 управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом АЗАЦИТИДИН-ТЛ, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данного нежелательного явления.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Взрослые пациенты с МДС, ХММЛ и ОМЛ (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 с >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 4 представлены НЛР, зарегистрированные на фоне лечения азацитидином в ходе основных клинических исследований у пациентов с МДС и ОМЛ, а также в пострегистрационном периоде.

Частота НЛР определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Частота НЛР указана согласно максимальному значению, полученному в одном из основных клинических исследований.

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония* (включая бактериальную, вирусную и грибковую), назофарингит
	Часто	Сепсис* (включая бактериальный, вирусный и грибковый), сепсис на фоне нейтропении*, инфекции дыхательных путей (верхних отделов и бронхит), инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, дивертикулит, грибковое поражение слизистой оболочки полости рта, синусит, фарингит, ринит, простой герпес, кожные инфекции
	Частота неизвестна	Некротизирующий фасциит*
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Синдром дифференциации*

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия
	Часто	Панцитопения*, недостаточность костного мозга
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия
	Нечасто	Дегидратация
	Редко	Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
	Часто	Спутанность сознания, тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение, головная боль
	Часто	Внутричерепное кровоизлияние*, обморок, сонливость, летаргия
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние в конъюнктиву
Нарушения со стороны сердца	Часто	Выпот в полость перикарда
	Нечасто	Перикардит
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение артериального давления* (АД), повышение АД, ортостатическая гипотензия, гематома
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка, носовое кровоизлияние
	Часто	Плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке
	Редко	Интерстициальное заболевание легких
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе, включая чувство дискомфорта в эпигастральной области и в животе
	Часто	Желудочно-кишечное кровоизлияние* (включая кровоизлияния в полости рта), геморроидальное кровоизлияние, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Петехии, зуд (включая генерализованный), сыпь, экхимозы
	Часто	Пурпура, алоpecia, крапивница, эритема, пятнистая сыпь
	Нечасто	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия
	Частота неизвестна	Кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия, костно-мышечная боль (включая боль в спине, костях и конечностях)
	Часто	Мышечные спазмы, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина
	Нечасто	Почечный канальцевый ацидоз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия*, повышенная утомляемость, астения, боль в области грудной клетки; покраснение, боль и реакции в месте введения (не уточнены)
	Часто	Кровоизлияние, гематома, уплотнение, сыпь, зуд, воспаление, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и кровоточивость (в месте

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Лабораторные и инструментальные данные		инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера
	Редко	Некроз в месте инъекции
	Очень часто	Уменьшение массы тела

* Редко сопровождались 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-й степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых 2 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 факторов роста (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)) при нейтропении или переливаний эритроцитарной или тромбоцитарной массы при анемии или тромбоцитопении, соответственно.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к развитию нейтропении и повышению риска инфекции. У пациентов на фоне лечения 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, колониестимулирующий фактор) при нейтропении.

Кровотечения

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

Гиперчувствительность

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

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Большинство НЛР со стороны кожи и подкожных тканей развивались в месте инъекции. Ни одна из этих НЛР не привела к отмене терапии азацитидином или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство НЛР развивалось во время 2 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. пункт «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, антидиарейными 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 азациитидина 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

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

У всех 28 пациентов было отмечено не менее одного нежелательного явления, и у 17 (60,7%) пациентов развилось по меньшей мере одно 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 одно нежелательное явление, связанное с лечением. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения, тошнота, лейкопения, тромбоцитопения, диарея и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). У 2 пациентов развилось нежелательное явление, связанное с лечением, которое привело к перерыву в применении препарата (фебрильная нейтропения, нейтропения).

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сообщалось об одном случае передозировки азацитидина в ходе клинического исследования.

Симптомы

У пациента отмечались 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 при необходимости назначать поддерживающее лечение.

Не существует специфического антидота при передозировке азацитидином.

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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азациитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, рибонуклеиновой кислоты (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 реэкспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азациитидина еще не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Биотрансформация

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

Азациитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования, которое индуцируется цитидиндеаминазой. При проведении исследования на S9 фракциях печени метаболиты азациитидина формировались независимо от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), следовательно, метаболизм азациитидина не опосредуется изоферментами цитохрома P450. Результаты исследования азациитидина *in vitro* на культивированных гепатоцитах человека показали, что в концентрациях от 1 до 100 мкМ (т.е. примерно в 30 раз выше концентраций, достигаемых в клинических условиях) азациитидин не индуцировал CYP1A2, 2C19, или 3A4, или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азациитидина 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 составляет 41 ± 8 минут. После подкожного введения азацитидина в дозе 75 мг/м^2 один 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 изменения стартовой дозы азацитидина не требуется. Так как азацитидин и/или его метаболиты выводятся преимущественно почками, состояние пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно мониторировать для контроля нежелательных явлений.

Дети

В исследовании AZA-JMML-001 фармакокинетический анализ был проведен у 10 детей с МДС и 18 детей с ЮММЛ на 7-й день первого цикла терапии. Медиана (диапазон) возраста пациентов с МДС и ЮММЛ составила 13,3 (1,9–15) и 2,1 (0,2–6,9) года соответственно. После внутривенного введения в дозе 75 мг/м^2 азацитидин быстро (в течение 0,083 часа) достигал C_{max} как у детей с МДС, так и у детей с ЮММЛ. Средние геометрические значения C_{max} составили 1797,5 и 1066,3 нг/мл, а средние геометрические значения $\text{AUC}_{0-\infty}$ – 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 соответственно. Общая экспозиция азацитидина в плазме крови, по-видимому, была выше у пациентов с МДС, при этом отмечалась умеренная или высокая межиндивидуальная вариабельность значений AUC и C_{max} .

Средние геометрические значения $t_{1/2}$ составили 0,4 и 0,3 часа, а средние геометрические значения клиренса – 166,4 и 148,3 л/ч у пациентов с МДС и ЮММЛ соответственно. Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследования AZA-JMML-001, объединили и сопоставили с таковыми, полученными у 6 взрослых пациентов с МДС, которым внутривенно вводили азацитидин в дозе 75 мг/м^2 в рамках исследования AZA-2002-BA-002. После внутривенного введения азацитидина средние значения C_{max} и AUC_{0-t} были схожими у взрослых пациентов и детей (2750 нг/мл по сравнению с 2841 нг/мл и 1025 нг×ч/мл по сравнению с 882,1 нг×ч/мл соответственно).

В исследовании AZA-AML-004 фармакокинетический анализ был выполнен у 6 из 7 детей

хотя бы с одной измеряемой концентрацией препарата после введения дозы. Медиана (диапазон) возраста пациентов с ОМЛ составила 6,7 (2–12) года.

После многократного введения препарата в дозе 100 мг/м² геометрические средние значения $C_{\max}$ и $AUC_{0-\tau}$ на 7-й 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. Данные доклинической 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 гематопозитической 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 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 (экзэнцефалия/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 беременности, увеличению количества аномальных эмбрионов и гибели эмбрионов у спариваемых самок (см. раздел 4.4).

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)

Невскрытый флакон

2 года.

После восстановления

Если для восстановления препарата используют воду для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике, восстановленный препарат демонстрирует химическую и физическую стабильность в течение 45 минут при температуре 25 °С и в течение 6 часов – при температуре 2–8 °С.

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 6 часов при температуре от 2 до 8 °С при восстановлении с использованием воды для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 100 мг азациитидина во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 37,5 мл, герметично укупоренные пробками из резиновой смеси импортными, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками). На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

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

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

Препарат АЗАЦИТИДИН-ТЛ – это цитотоксический лекарственный препарат, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. При контакте восстановленной суспензией азациитидина с кожей следует немедленно тщательно промыть ее водой с мылом. При попадании на слизистые оболочки – тщательно промыть их водой.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Приготовление восстановленной суспензии

Препарат АЗАЦИТИДИН-ТЛ необходимо восстанавливать водой для инъекций. Подробную информацию о хранении восстановленного препарата см. в разделе 6.3.

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).

Набирают в шприц 4 мл воды для инъекций, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце.

Протыкают иглой шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, резиновую пробку флакона азацитидина 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 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 использоваться для введения лекарственного препарата после восстановления.

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.

Плотно закрепляют на шприце новую иглу для подкожных введений (25-го калибра). Не следует чистить иглу перед проведением инъекции для снижения частоты развития реакций в месте введения.

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.

Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Температура суспензии во время введения должна составлять 20–25 °С. Если время введения откладывается на 30 минут и более, суспензия подлежит уничтожению, и готовится новая доза. Чтобы восстановить пригодность суспензии, энергично покатайте шприц между ладонями до появления однородной суспензии белого цвета. Запрещается использовать препарат, если он содержит крупные частицы и агломераты.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Технология лекарств»
141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Телефон: +7 (495) 225-62-00
Факс: +7 (495) 225-62-65
Электронная почта: info@drugsformulation.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004905)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 19 марта 2024 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АЗАЦИТИДИН-ТЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://www.eaeunion.org/>.