

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

Азациитидин-АМЕДАРТ, 25 мг/мл, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: азациитидин.

Каждый флакон содержит 100,0 мг азациитидина.

После восстановления каждый мл суспензии содержит 25 мг азациитидина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

Белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата Азациитидин-АМЕДАРТ при проведении первого цикла терапии для всех пациентов, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м² поверхности тела. Препарат вводится подкожно

ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл).

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

Длительность лечения

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

Расчет индивидуальной дозы

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

Пример расчета индивидуальной дозы препарата Азациитидин-АМЕДАРТ представлен в таблице ниже:

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

Лабораторные тесты

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

Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

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 $1 \times 10^9/\text{л}$ 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-АМЕДАРТ) показателями количества лейкоцитов $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$.

Если на фоне лечения препаратом Азациитидин-АМЕДАРТ у этих пациентов появляются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом откладывается до восстановления количества тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов до исходных значений. Если продолжительность восстановительного периода не превышает 14 дней, изменение дозы препарата не требуется. Если количество клеток крови не увеличилось до необходимого значения в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным ниже. При использовании измененной дозы продолжительность цикла терапии должна восстановиться до 28 дней.

Количество клеток крови		% от начальной дозы для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней
Абсолютное число нейтрофилов	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 (к-во) $\geq$ надир + $(0,5 \times [\text{Исходное к-во} - \text{надир}])$

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

Если перед очередным курсом лечения препаратом Азациитидин-АМЕДАРТ наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного числа нейтрофилов или тромбоцитов ≤ 50 % от их исходных значений, или более 50 %, но при наличии признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата Азациитидин-АМЕДАРТ 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 Азациитидин-АМЕДАРТ должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если

восстановительный процесс занял не более 14 дней, изменение 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 изменение дозы препарата. Если клеточная насыщенность костного мозга $\leq 50 \%$, введение препарата Азациитидин-АМЕДАРТ должно быть отложено, а доза уменьшена согласно приведенным в таблице рекомендациям:

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 + $(0,5 \times [\text{Исходное к-во} - \text{надир}])$

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций 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 Азациитидин-АМЕДАРТ у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется изменять стартовую дозу препарата Азациитидин-АМЕДАРТ у пациентов с нарушениями функции почек (см. раздел 5.2). При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке менее 20 ммоль/л доза препарата для следующего цикла терапии должна быть уменьшена на 50 %. При необъяснимом повышении концентрации креатинина сыворотки крови или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза или более от исходных значений или выше верхней границы нормы очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров до нормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть уменьшена на 50 % (см. раздел 4.4).

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-АМЕДАРТ 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 Азацитидин-АМЕДАРТ предназначен для подкожного введения.

Восстановленная суспензия препарата Фармазацит 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 Азацитидин-АМЕДАРТ 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 Азацитидин-АМЕДАРТ см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Распространенные злокачественные опухоли печени (см. раздел 4.4);
- Период кормления грудью (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лабораторные тесты

До начала терапии и перед началом очередного цикла лечения необходимо оценивать результаты исследований функциональной активности печени, концентрации креатинина и бикарбонатов в плазме крови. До начала терапии и, как минимум, перед каждым циклом лечения следует выполнять развернутый клинический анализ крови для контроля эффективности терапии и возможных токсических реакций.

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

Пациенты, страдающие тяжелой застойной сердечной недостаточностью, клинически нестабильным заболеванием сердца или заболеваниями легких, не были включены в основные регистрационные исследования (AZA PH GL 2003 CL 001 and AZA-AML-001), поэтому безопасность и эффективность азацитидина для них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких, показали, что частота

нежелательных сердечно-сосудистых явлений существенно выше на фоне терапии азацитидином (см. раздел 4.8), поэтому данной категории пациентов препарат азацитидин следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом азацитидин рекомендуется оценивать функциональное состояние сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

Некротизирующий фасциит, в том числе с летальным исходом, регистрировался у пациентов на фоне применения препарата азацитидин. Пациентам, у которых диагностирован некротизирующий фасциит, следует прекратить терапию препаратом азацитидин и незамедлительно начать соответствующее лечение.

Синдром лизиса опухоли

Возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у пациентов, имеющих большую опухолевую массу. За этими пациентами должно быть организовано соответствующее наблюдение и применение общепринятых профилактических мер.

Гематологическая токсичность

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении азацитидином, преимущественно в течение первых 2 циклов, являлись тромбоцитопения, нейтропения и лейкопения. При необходимости и по меньшей мере перед каждым циклом лечения следует выполнять развернутый клинический анализ крови для контроля эффективности терапии и возможных проявлений токсичности. После введения рекомендованной дозы первого цикла доза для следующего цикла может быть снижена или ее введение может быть отложено на основании оценки надир и гематологического ответа. Пациентам рекомендуют немедленно сообщать о повышении температуры тела (лихорадке). Медицинский персонал и пациент должны получить указания о необходимости контролировать признаки и симптомы, позволяющие диагностировать кровотечение.

Нарушения функций печени

Специальных исследований с участием пациентов с нарушениями функции печени не проводилось. На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени отмечались случаи развития печеночной комы с летальным исходом, в особенности у пациентов с исходными уровнями сывороточного альбумина < 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 в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, отмечались нарушения функции почек, включавшие

различные состояния от повышения концентрации креатинина до развития почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом.

Кроме того, у 5 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получавших лечение азациитидином и этопозидом, отмечалось развитие почечного клубочкового ацидоза с концентрацией бикарбонатов сыворотки до <20 ммоль/л в сочетании с ощелачиванием мочи и гипокалиемией (концентрация калия <3 ммоль/л). При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов в сыворотке (<20 ммоль/л) или повышении концентрации креатинина сыворотки крови или концентрации мочевины в крови доза препарата должна быть уменьшена или ее введение должно быть отложено.

Пациента следует проинструктировать немедленно сообщать лечащему врачу о развитии олигоурии и анурии.

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

Синдром дифференциации

Случаи синдрома дифференциации (также известного как синдром ретиноевой кислоты) были зарегистрированы у пациентов, получавших инъекционный азациитидин. Синдром дифференциации может привести к летальному исходу, а его симптомы и клинические проявления включают респираторный дистресс синдром, легочные инфильтраты, лихорадку, сыпь, отек легких, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела, плевральный выпот, перикардальный выпот, гипотензию и нарушение функции почек (см. раздел 4.8). Лечение высокими дозами кортикостероидов внутривенно и мониторинг гемодинамики следует рассматривать при первом появлении симптомов или признаков, указывающих на синдром дифференциации. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении инъекционного введения азациитидина до исчезновения симптомов, а в случае возобновления следует соблюдать осторожность.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P₄₅₀, UDP-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатионтрансферазы в метаболизме азациитидина маловероятно.

В связи с этим, взаимодействие *in vivo* с данными ферментами, участвующими в метаболизме, не представляется клинически значимым.

Клинически значимое ингибирующее или индуцирующее действие азациитидина на ферменты цитохрома P₄₅₀ маловероятно.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время и в течение как минимум 6 месяцев после окончания лечения азациитидином. Мужчинам следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после его окончания.

Беременность

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

Лактация

Неизвестно, проникает ли азациитидин/его метаболиты в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные НЛР у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщины, которым показано лечение азациитидином, должны прекратить кормление грудью.

Фертильность

Не получено данных о влиянии азациитидина на фертильность человека. В исследованиях на животных показана способность азациитидина снижать репродуктивную функцию у самцов. Мужчинам следует рекомендовать избегать зачатия детей на фоне терапии азациитидином и применять надежные методы контрацепции, как в период лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения. Перед началом лечения мужчинам следует проконсультироваться относительно возможности консервации спермы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Азациитидин оказывает незначительное или умеренно выраженное влияние на способность пациента к управлению транспортными средствами и использованию механизмов.

Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом Азациитидин-АМЕДАРТ, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данной нежелательной реакции (НР).

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 внутримозговые [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 ниже представлены НР, зарегистрированные на фоне лечения азацитидином в ходе основных клинических исследований у пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом, а также в пострегистрационном периоде.

Частота НР определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота НР указана согласно максимальному значению, полученному в одном из основных клинических исследований.

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>				
Пневмония* (включая бактериальную, вирусную и грибковую), назофарингит	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			Некротизирующий фасциит*
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>				
				Дифференцированный синдром*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
Фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия	Панцитопения*, недостаточность костного мозга			
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		Реакции гиперчувствительности		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				

Анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия	Дегидратация		Синдром лизиса опухоли	
<i>Психические нарушения</i>				
Бессонница	Нарушение сознания, тревожность			
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головокружение, головная боль	Внутричерепное кровоотечение*, обморок, сонливость, летаргия			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	Внутриглазное кровоотечение, кровоизлияние в конъюнктиву			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Выпот в полость перикарда	Перикардит		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	Снижение артериального давления*, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, гематома			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Одышка, носовое кровоотечение	Плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в глотке и гортани		Интерстици альное заболевание легких	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
Диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе, включая чувство дискомфорта в эпигастральной области и в животе	Желудочно-кишечное кровоотечение* (включая кровоотечения в полости рта), геморроидальное кровоотечение, стоматит, кровооточивость десен, диспепсия			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
		Печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
Петехии, (включая зуд)	Пурпура, алопеция, крапивница, эритема, пятнистая сыпь	Острый фебрильный нейтрофильный		Кожный васкулит

генерализованный), сыпь, экхимоз		дерматоз, гангренозная пиодермия		
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
Артралгия, мышечно-скелетная боль (включая боли в спине, костях и конечностях)	Мышечные спазмы, миалгия			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
	Почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина	Почечный канальцевый ацидоз		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
Пирексия*, повышенная утомляемость, астения, боль в 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	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
Уменьшение массы тела				

* – редко сопровождалось летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические НР

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

С большинством гематологических реакций удавалось справляться путем регулярного развернутого исследования крови, отсрочки очередного цикла лечения, профилактического назначения антибиотиков и/или фактора роста (например, колониестимулирующего

фактора) при нейтропении и гемотрансфузий при анемии или тромбоцитопении в случае необходимости.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к развитию нейтропении и повышению риска инфекции. У пациентов на фоне лечения азацитидином были отмечены серьезные НР, 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 НР, такие как желудочно-кишечные и внутри черепные 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 НР со стороны кожи и подкожных тканей развивались в месте инъекции. Ни одна из этих НР не привела к отмене терапии азацитидином или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство НР развивалось во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения.

Такие локальные НР как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема и поражение кожи могут потребовать назначения сопутствующей терапии антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эти реакции со стороны кожи следует дифференцировать с инфекциями мягких тканей, иногда развивающимися в месте инъекции.

Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, с редкими летальными исходами, были отмечены на фоне применения азацитидина в пострегистрационном периоде.

Желудочно-кишечные НР

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

НР со стороны почек

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

НР со стороны печени

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

Сердечно-сосудистые НР

Согласно данным клинического исследования у пациентов, получавших азацитидин по поводу впервые выявленного ОМЛ, в ходе которого было разрешено включать пациентов, имевших указание в анамнезе на сердечно-сосудистое или легочное заболевание, было отмечено статистически значимое увеличение частоты НР 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

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

У всех 28 пациентов было отмечено не менее 1 нежелательного явления (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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время исследований сообщали об одном случае передозировки азацитидином.

У пациента возникла диарея, тошнота и рвота после получения однократной дозы примерно 290 мг/м², что почти в 4 раза выше рекомендованной начальной дозы.

Лечение

В случае передозировки за пациентом следует наблюдать, делать необходимые анализы крови и при необходимости проводить поддерживающее лечение. Специфического антидота при передозировке нет.

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 сравнительно нечувствительны к азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инактивации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в aberrантно метилированных генах, вовлеченное в регуляцию нормального клеточного цикла, включая клеточную дифференциацию и смерть клетки, может вызывать ре-экспрессию гена и восстановление функций подавления опухолевого роста в клетках злокачественных опухолей.

Относительная клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина в настоящее время не установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 75 мг/м^2 азацитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации (C_{max}) $750 \pm 403 \text{ нг/мл}$ 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/м^2) на основании результатов определения площади под кривой «концентрация – время» (AUC). При подкожном введении азацитидина в дозах от 25 до 100 мг/м^2 AUC и C_{max} изменялись практически пропорционально.

Распределение

После внутривенного введения среднее значение объема распределения составило $76 \pm 26 \text{ л}$, а системный клиренс $147 \pm 47 \text{ л/час}$.

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 цитидиндеаминазой. 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 CYP 1A2, 2C19 или 3A4 или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азацитидина на ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), препарат в концентрациях до 100 мкМ не ингибировал активность этих ферментов. Таким образом, маловероятно, что азацитидин в концентрациях, достигаемых в клинических условиях, оказывал индуцирующее или ингибирующее действие на ферменты цитохрома CYP.

Элиминация

Азацитидин быстро выводится из организма, после подкожного введения его период полувыведения 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 менее 1 % препарата.

Особые группы пациентов

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

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетические показатели экспозиции азацитидина после однократного и многократного подкожного введения. После подкожного введения однократной дозы 75 мг/м^2 значения показателей экспозиции (AUC и C_{max}) у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести увеличились, соответственно, на 11–21 %, 15–27 % и 41–66 % по сравнению со значениями этих показателей у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, абсолютные значения экспозиции находились в пределах нормы. Для пациентов с почечной недостаточностью изменение стартовой дозы азацитидина не требуется. Так как азацитидин и/или его метаболиты выводятся преимущественно почками, состояние

пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно мониторировать для контроля нежелательных явлений.

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/м² 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 $AUC_{0-\infty}$ – 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/м² в рамках исследования AZA-2002-BA-002.

После внутривенного введения азацитидина средние значения $C_{\max}$ и AUC_{0-t} были схожими у взрослых пациентов и детей (2750 нг/мл по сравнению с 2841 нг/мл и 1025 нг·ч/мл по сравнению с 882,1 нг·ч/мл, соответственно).

В исследовании AZA-AML-004 фармакокинетический анализ был выполнен у 6 из 7 детей хотя бы с одной измеряемой концентрацией препарата после введения дозы. Медиана (диапазон) возраста пациентов с 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. Данные доклинической безопасности

Азацитидин индуцирует как генные мутации, так и хромосомные aberrации в системах клеток бактерий и млекопитающих *in vitro*. Потенциальная канцерогенность азацитидина оценивалась на мышах и крысах. Азацитидин вызывал опухоли кроветворной системы у самок мышей при внутрибрюшинном введении 3 раза в неделю в течение 52 недель. Повышенная частота опухолей лимфоретикулярной системы, легких, молочных желез и кожи наблюдалась у мышей, получавших азацитидин, вводимый внутрибрюшинно в течение 50 недель. Исследование онкогенности на крысах выявило повышенную заболеваемость опухолями яичек. Ранние исследования эмбриотоксичности на мышах выявили 44 %-ную частоту внутриутробной гибели эмбрионов (повышенная резорбция) после однократной внутрибрюшинной инъекции азацитидина во время органогенеза. У мышей, получавших азацитидин во время или до закрытия твердого неба, были обнаружены аномалии развития головного мозга. У крыс азацитидин не вызывал нежелательных реакций при введении перед имплантацией, но явно проявлял эмбриотоксичность при введении во время органогенеза. Аномалии плода во время органогенеза у крыс включали: аномалии ЦНС (экзэнцефалия/энцефалоцеле), аномалии конечностей (микромелия, косолапость, синдактилия, олигодактилия) и другие (микрофтальмия, микрогнатия, гастрошизис, отек и аномалии ребер).

Введение азацитидина самцам мышей перед спариванием с самками мышей привело к снижению фертильности и потере потомства во время последующего эмбрионального и постнатального развития. Лечение самцов крыс привело к снижению веса яичек и придатков яичка, уменьшению количества сперматозоидов, снижению частоты беременностей, увеличению количества аномальных эмбрионов и увеличению потерь эмбрионов у спарившихся самок.

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

4 года.

Готовая суспензия

Срок хранения восстановленного препарата не более 8 часов при температуре от 2 до 8 °С при восстановлении с использованием воды для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике, или не более 22 часов при восстановлении с использованием охлажденной (от 2 до 8 °С) воды для инъекций.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 200 мг лиофилизата во флакон из бесцветного стекла (Тип I) вместимостью 50 мл, укупоренный пробкой из бутылкаучука и обжатым алюминиевым колпачком с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

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

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

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

При контакте восстановленной суспензии азациитидина с кожей следует немедленно тщательно промыть ее водой с мылом. При попадании на слизистую оболочку – тщательно промыть ее водой.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата

Препарат Азациитидин-АМЕДАРТ необходимо восстанавливать водой для инъекций.

Срок хранения восстановленной суспензии препарата можно увеличить путем восстановления охлажденной (от 2 до 8 °С) 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. 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. Плотно 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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