

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

Азацитидин, 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

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения.

Лиофилизированная масса белого цвета.

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

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

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

4.2. Режим дозирования и способы применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата Азацитидин 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.

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

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 Азацитидин 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 азацитидина						
** 2 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.

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

Если перед очередным курсом лечения препаратом Азацитидин наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного числа нейтрофилов или тромбоцитов $\leq 50\%$ от их исходных значений, или более 50 %, но при наличии признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата 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 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 Азацитидин 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 Азацитидин у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Пациенты с нарушением функций почек

Не требуется изменять стартовую дозу препарата Азацитидин 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 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).

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 у детей в возрасте от 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

Препарат Азацитидин предназначен для подкожного введения.

Восстановленная суспензия препарата Азацитидин вводится подкожно в область плеча, бедра или живота. Места инъекции должны чередоваться. Место для очередной инъекции должно находиться более чем на 2,5 см от предыдущего. Препарат не должен вводиться в поврежденные, 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 азациитину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Распространенные злокачественные опухоли печени (см. раздел 4.4);
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Лабораторные тесты

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

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

Пациенты, страдающие тяжелой застойной сердечной недостаточностью, другими выраженными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, не были включены в регистрационные исследования (AZA PH GL 2003 CL 001 и AZA-AML-001), поэтому безопасность и эффективность препарата Азациитин у них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований азациитина, 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 азациитин следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом Азациитин рекомендуется проводить исследование сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

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

Синдром лизиса опухоли

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

Гематологическая токсичность

Лечение азацитидином сопровождается развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, особенно в течение первых двух циклов (см. раздел 4.8). Для контроля эффективности лечения и возможных нежелательных реакций (НЛР) должен проводиться развернутый анализ крови, как минимум, перед каждым циклом лечения. После проведения первого лечебного цикла доза для последующего лечения рассчитывается на основе исходных показателей и их динамики в процессе лечения. Медицинский персонал и пациент должны получить указания о необходимости контроля температуры тела (лихорадки) и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечение.

Нарушения функций печени

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

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

Нарушения функций почек

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

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

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

Синдром дифференциации

Сообщалось о случаях синдрома дифференциации (также известного как синдром ретиноевой 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

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины репродуктивного возраста 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 азациитидином и применять надежные методы контрацепции как в период лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения.

Беременность

Недостаточно данных о применении азациитидина у беременных. Потенциальный риск для

человека не известен. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Лактация

Неизвестно, проникает ли азацитидин/его метаболиты в грудное молоко. Учитывая возможные серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщины, которым показано лечение азацитидином, должны прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Не получено данных о влиянии азацитидина на фертильность человека. В исследованиях на животных показана способность азацитидина снижать репродуктивную функцию у самцов (см. раздел 5.3).

Перед началом лечения мужчинам следует проконсультироваться относительно возможности консервации спермы.

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

Препарат Азацитидин оказывает незначительное или умеренно выраженное влияние на способность пациента к управлению транспортными средствами и использованию механизмов. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом Азацитидин, 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 (миелодиспластический синдром), ХММЛ (хронический миеломоноцитарный лейкоз) и ОМЛ (острый миелоидный лейкоз) (с 20-30 % бластов в костном мозге).

У 97 % пациентов развились нежелательные реакции, возможно или вероятно, связанные с применением азацитидина.

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

(3,5%), реакции гиперчувствительности (0,25 %) и кровотечения (например, внутримозговые [0,5 %] кровоизлияния, желудочно-кишечные [0,8 %] кровотечения и внутричерепные [0,5 %] кровоизлияния).

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

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций определялась согласно 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).

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

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*
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	
Очень часто	Анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия
Часто	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 органов 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*, повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, гематома

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Одышка, носовое кровотечение
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 кровотечение* (включая кровотечения в полости рта), геморроидальное кровотечение, 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, макулярная 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 боли в спине, костях и конечностях)
Часто	Мышечные спазмы, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови
Не часто	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 инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера
Редко	Некроз в месте инъекции
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто	Уменьшение массы тела

* - редко сопровождалось летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические нежелательные реакции

Наиболее частыми (наблюдавшимися у ≥ 10 % пациентов) гематологическими нежелательными реакциями, 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 гематопоетической функцией.

Большинство нежелательных гематологических реакций требовали стандартного наблюдения за результатами развернутого анализа крови, отсрочки следующего цикла терапии азациитидином, 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 азациитидином были отмечены серьезные нежелательные реакции, 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 азациитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе, относящиеся к категории серьезных нежелательных реакций, такие как желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. Необходимо осуществлять контроль признаков

и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечения, в особенности, у пациентов с исходной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, связанной с лечением.

Гиперчувствительность

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

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей

Большинство нежелательных реакций со стороны кожи и подкожных тканей развивались в месте инъекции. Ни одна из этих нежелательных реакций не привела к отмене терапии азацитидином или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство нежелательных реакций развивалось во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения.

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

Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, с редкими летальными исходами, были отмечены на фоне применения азацитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений указаны выше (см. «Инфекции»).

Желудочно-кишечные нежелательные реакции

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

Нежелательные реакции 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).

Нежелательные реакции 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 нежелательные реакции

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 нежелательных реакций со стороны сердца (см. раздел 4.4).

Прочие особые популяции

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 миелодиспластического синдрома (МДС) ($n = 10$) или ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9 Передозировка

Симптомы

Сообщалось об одном случае передозировки азацитидина в ходе клинического исследования. У пациента отмечалась диарея, тошнота и рвота после однократного внутривенного введения препарата в дозе 290 мг/м², которая превышала рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

Лечение

При передозировке препарата Азацитидин рекомендуется вести наблюдение за концентрацией соответствующих клеток крови и назначать, при необходимости, поддерживающее лечение.

Не существует специфического антидота при передозировке азацитидина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC07

Механизм действия

Противоопухолевое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематопозитических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически нечувствительны к азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инактивации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в aberrantly метилированных генах, присутствующее и в регуляторном цикле нормальных клеток, их дифференциации и клеточной смерти, может вызывать ре-экспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина еще не установлена.

5.2. Фармакокинетика

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. 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 исследования на S9 фракциях печени метаболиты азацитидина формировались независимо от НАДФН, следовательно, метаболизм азацитидина не опосредуется изоферментами цитохрома P450. Результаты исследования азацитидина *in vitro* на культивированных гепатоцитах человека показали,

что в концентрациях от 1,0 до 100 мкМ (т.е. примерно в 30 раз выше концентраций, достигаемых в клинических условиях) азацитидин не индуцировал CYP 1A2, 2C19 или 3A4 или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азацитидина на ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), препарат в концентрациях до 100 мкМ не ингибировал активность этих ферментов. Таким образом, маловероятно, что азацитидин в концентрациях, достигаемых в клинических условиях, оказывал индуцирующее или ингибирующее действие на ферменты цитохрома CYP.

Элиминация

Азацитидин быстро выводится из организма, после подкожного введения его период полувыведения составляет 41 ± 8 мин. После подкожного введения азацитидина в дозе 75 мг/м² 1 раз в день в течение 7 дней не наблюдалось его аккумуляции. Большая часть азацитидина (50-85%) и/или его метаболитов выводится почками. После внутривенного и подкожного введения ¹⁴C-азацитидина в моче определялось 85 и 50% введенных радиоизотопов, соответственно. Через кишечник выводится 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/м², значения показателей экспозиции (AUC и C_{max}) у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести увеличились, соответственно, на 11-21 %, 15-27 % и 41-66 % по сравнению со значениями этих показателей у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, абсолютные значения экспозиции находились в пределах нормы. Для пациентов с почечной недостаточностью изменение стартовой дозы азацитидина не требуется. Так как азацитидин и/или его метаболиты выводятся преимущественно почками, состояние пациентов с почечной недостаточностью следует вести тщательное наблюдение для контроля нежелательных реакций.

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 бактериальных клетках и клетках млекопитающих *in vitro*. Потенциальная канцерогенность азацитидина оценивалась на мышах и крысах. Азацитидин стимулировал рост опухолей

гематопоетической системы у самок мышей при внутрибрюшинном введении 3 раза в неделю в течение 52 недель. Повышение частоты опухолей лимфоретикулярной системы, легких, молочной железы и кожи отмечалось у мышей, получавших азацитидин при внутрибрюшинном введении в течение 50 недель. Результаты исследований на крысах выявили увеличенный риск развития опухолей яичек. В исследованиях раннего эмбриогенеза у мышей с частотой возникновения 44% наблюдалась внутриутробная смерть эмбрионов (повышение резорбции) при однократном внутрибрюшинном введении азацитидина в период органогенеза. Кроме того, обнаруживались и пороки развития головного мозга у мышей, получавших азацитидин во время или до закрытия твердого неба. У крыс азацитидин, вводимый до имплантации, не вызывал развития нежелательных реакций, но оказывал выраженное эмбриотоксическое действие при введении во время органогенеза. Пороки эмбрионального развития в период органогенеза у крыс включали: аномалии развития ЦНС (экзенцефалия/цефалоцеле), пороки развития конечностей (микромелия, врожденная косолапость, синдактилия, олигодактилия) и другие (микрофтальмия, микрогнатия, гастрошизис, отек и дефекты ребер).

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

Введение препарата самцам крыс приводило к снижению веса яичек и придатков яичек, уменьшению числа сперматозоидов, частоты наступления беременности, увеличению количества аномальных эмбрионов и гибели эмбрионов у спариваемых самок (см. раздел 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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 при температуре 25 °С в течение 45 минут и при температуре 2 - 8 °С в течение 8 часов.

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

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

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг азациитидина во флаконы бесцветного стекла вместимостью 50 мл, укупоренные пробкой резиновой медицинской из бромбутилового каучука типа I и обкатанные колпачком алюмопластиковым.

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

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 Азациитидин – 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 слизистые оболочки – тщательно промыть их водой.

Инструкция по приготовлению раствора и введению препарата

Препарат Азациитидин следует 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. Не фильтровать суспензию после восстановления.

1. Для приготовления восстановленной суспензии 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 шприцем 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 гомогенная непрозрачная суспензия белого цвета без видимых скоплений и крупных частиц.

Не следует использовать препарат, содержащий крупные частицы или агломераты. После восстановления не следует фильтровать суспензию, так как это может удалить действующее вещество. Необходимо учесть, что некоторые адаптеры, иглы и закрытые системы снабжены фильтрами, поэтому, такие системы не должны быть использованы для введения лекарственного препарата после восстановления.

5. Протирают резиновую пробку флакона и вставляют в нее новый шприц с иглой. Затем переворачивают флакон вверх дном, убедившись, что кончик иглы находится ниже уровня жидкости. Оттягивают поршень шприца назад и набирают в шприц количество препарата, необходимое для получения точной дозы, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. Затем вынимают из флакона шприц с иглой и утилизируют иглу.
6. Плотнo закрепляют на шприце новую иглу для подкожных введений (25 калибра). Не следует чистить иглу перед проведением инъекции для снижения частоты развития реакций в месте введения.
7. Если пациенту требуется более одного флакона с препаратом, следует повторно выполнить все вышеописанные этапы подготовки суспензии. В тех случаях, когда для получения необходимой дозы нужно более одного флакона с препаратом, эту необходимую дозу следует затем разделить поровну, например, доза 150 мг = 6 мл, 2 шприца по 3 мл в каждом.
8. 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 более чем на 30 минут, 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 соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИНГОФ»

410004, г. Саратов, ул. Набережная, д. 22, офис 1

тел./факс: (8452) 659-978

E-mail: info@medingof.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «МЕДИНГОФ»

410004, г. Саратов, ул. Набережная, д. 22, офис 1

тел./факс: (8452) 659-978

E-mail: info@medingof.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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