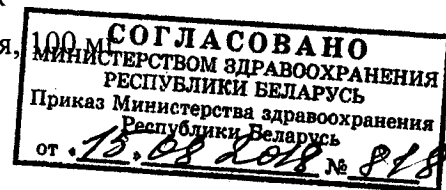


## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства  
АЗАЦИТИДИН, лиофилизированный порошок  
для приготовления суспензии для подкожного введения,



**Торговое название:** Азацитидин

**Международное непатентованное название:** Азацитидин (*Azacitidine*)

**Лекарственная форма:** лиофилизированный порошок для приготовления суспензии для подкожного введения

**Общая характеристика:** лиофилизированная масса белого цвета.

**Состав лекарственного средства:** *активное вещество:* азацитидин – 100 мг; *вспомогательные вещества:* маннитол.

**Код АТХ:** L01 BC07

**Фармакотерапевтическая группа:** Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Аналоги пиримидина.

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Противоопухолевое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематopoэтических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического эффекта азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически не чувствительны к действию азацитидина. Инкорпорация азацитидина в ДНК ведет 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 реэкспрессию гена и восстановление свойств подавления опухолевого роста самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина еще не установлена.

*Фармакокинетика*

**Абсорбция.** После подкожного введения в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> азацитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) 750 ± 403 нг/мл через 0,5 ч после введения. Абсолютная биодоступность азацитидина при подкожном введении в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> составляет 89 %. Значения показателей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и  $C_{max}$  при подкожном введении азацитидина были пропорциональны вводимой дозе в диапазоне доз от 25 до 100 мг/м<sup>2</sup>.

**Распределение.** После внутривенного введения азацитидина объем распределения соответствовал 76 ± 26 л, а системный клиренс составил 147 ± 47 л/ч.

**Метаболизм.** Результаты исследований *in vitro* показали, что в метаболизме азацитидина не участвуют изоферменты системы цитохрома P<sub>450</sub>, УДФ-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза и глутатионтрансфераза. Азацитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования с участием цитидиндезаминазы.

Подтверждением отсутствия вовлечения изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub> в метаболизм

азациитидина является тот факт, что в S9-фракции печени человека образование метаболитов не зависит от НАДФ-Н. В исследованиях *in vitro* с использованием культуры гепатоцитов человека показано, что азациитидин в диапазоне концентраций 1,0-100 мкМ (то есть приблизительно в 30 раз превышающие клинически допустимые концентрации) не индуцирует CYP 1A2, 2C19, 3A4 или 3a5. При оценке ингибирования ряда изоферментов P<sub>450</sub> (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) выявлено, что азациитидин в концентрации до 100 мкМ не обладал ингибирующими свойствами. С учетом этих данных, ингибирование изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub> азациитидином при концентрациях в плазме, достижимых в клинических условиях, представляется маловероятным.

Элиминация. Азациитидин быстро выводится из организма, после подкожного введения период полувыведения составляет  $41 \pm 8$  мин, клиренс –  $167 \pm 49$  л/ч. Препарат не аккумулируется при подкожном введении в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  на протяжении 7 последовательных дней. Большая часть азациитидина и/или его метаболитов выводится почками. После внутривенного и подкожного введения <sup>14</sup>C-азациитидина соответственно 85 и 50 % введенной дозы выводится с мочой, менее 1 % – через кишечник с фекалиями.

Отдельные группы пациентов. Влияние нарушений функции печени, возраста, половой и расовой принадлежности на фармакокинетику азациитидина не исследовано.

*Почечная недостаточность* существенно не влияет на фармакокинетические параметры азациитидина в условиях однократного и многократного подкожного введения. После однократного подкожного введения азациитидина в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  средние значения показателей экспозиции (AUC и C<sub>max</sub>) у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести были повышены на соответственно 11-21 %, 15-27 % и 41-66 % в сравнении с таковыми у больных с нормальной функцией почек. Вместе с тем, абсолютные значения экспозиции находились в пределах нормы. Азациитидин может быть назначен пациентам с нарушением функции почек без коррекции начальной дозы при условии мониторингования пациентов в отношении токсичности, так как азациитидин и/или его метаболиты преимущественно выводятся почками.

### **Показания к применению**

Лечение взрослых пациентов, у которых не может быть выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), имеющих:

- миелодиспластический синдром с высокой и промежуточной-2 степенью риска в соответствии с Международной прогностической балльной системой (IPSS);
- хронический миеломоноцитарный лейкоз с 10-29 % бластов в костном мозге без признаков миелопролиферативного синдрома;
- острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с 20-30 % бластов в костном мозге и одновременной мультилинейной дисплазией согласно классификации ВОЗ.
- ОМЛ с > 30 % бластов в костном мозге согласно классификации ВОЗ.

### **Способ применения и дозировка**

Дозирование. Рекомендуемая начальная доза препарата при проведении первого курса терапии для всех пациентов (независимо от исходных значений гематологических показателей) составляет  $75 \text{ мг/м}^2$  площади поверхности тела (ППТ) и вводится подкожно ежедневно на протяжении 7 дней с последующим перерывом в течение 21 дня (28-дневный терапевтический цикл).

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Рекомендовано проведение не менее 6 терапевтических циклов. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется его эффективность или до появления симптомов прогрессирования заболевания.

Пациентов необходимо обследовать для выявления признаков гематологической и почечной токсичности, которые могут потребовать отсрочки начала следующего цикла или коррекции дозы препарата. Ниже представлены возможности изменения дозы препарата Азацитидин при развитии различных видов токсичности.

Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности. Гематологическая токсичность определяется как максимальное снижение количества клеток в течение данного цикла лечения (надир), если количество тромбоцитов  $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$  и/или абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$ . Восстановлением считается повышение количества клеток в клеточной(ых) линии(ях), по крайней мере, наполовину от разницы между исходным количеством клеток и надиром плюс надир (т.е. количество клеток при восстановлении  $\geq$  надир +  $(0,5 \times [\text{исходное количество} - \text{надир}])$ ).

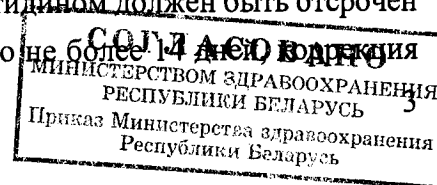
Пациенты с исходными (до начала терапии Азацитидином) показателями количества лейкоцитов  $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютного количества нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , количества тромбоцитов  $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$ . Если на фоне лечения препаратом Азацитидин у пациентов наблюдаются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом следует отложить до восстановления количества тромбоцитов и АЧН. Если продолжительность восстановительного периода не превышает 14 дней, коррекция дозы препарата не требуется. Если для восстановления понадобилось более 14 дней, доза должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным ниже (таблица). При использовании измененной дозы продолжительность цикла терапии должна быть восстановлена до 28 дней.

Количество клеток крови		Доля начальной дозы, используемая в следующем цикле, если восстановление* количества клеток потребовало более 14 дней, %
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50
$> 1,0$	$> 50,0$	100

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

Пациенты с исходными (до начала терапии Азацитидином) показателями количества лейкоцитов  $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютного количества нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  или количества тромбоцитов  $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$ . Если перед очередным циклом лечения препаратом наблюдается снижение количества лейкоцитов, АЧН или тромбоцитов менее или равное 50 % по сравнению с исходными значениями названных параметров, либо более 50 %, но при условии наличия признаков улучшения дифференциации любого клеточного ростка, в следующем цикле схема введения препарата и его доза не должны изменяться.

Пациенты, у которых количество клеток крови (лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты) снизилось более, чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем при отсутствии признаков улучшения дифференциации клеточных ростков, очередной цикл лечения азацитидином должен быть отсрочен до восстановления АЧН и тромбоцитов. Если восстановление заняло



дозы препарата не требуется. Если восстановление в течение 14 дней не произошло, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточного насыщения > 50 % не требуется изменения дозы препарата. Если клеточная насыщенность костного мозга ≤ 50 %, введение препарата Азациитидин следует отложить, а дозу уменьшить в соответствии с приведенными в таблице рекомендациями:

Клеточное насыщение костного мозга, %	Доля начальной дозы, используемая в следующем цикле, если восстановление* количества клеток крови потребовало более 14 дней, %	
	восстановление* ≤ 21 день	восстановление* > 21 день
15–50	100	50
< 15	100	33

\*Восстановление = количество ≥ минимальное количество (надир) + (0,5 × [исходное количество – минимальное количество]).

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

#### Расчет индивидуальной дозы

Общая доза с учетом ППТ может быть рассчитана следующим образом:

Общая доза (мг) = доза (мг/м<sup>2</sup>) × ППТ (м<sup>2</sup>)

Пример расчета индивидуальной дозы азациитидина для пациентов со средним значением ППТ (1,8 м<sup>2</sup>) представлен в таблице ниже.

Доза(доля рекомендованной начальной дозы)	Суточная доза (с учетом ППТ 1,8 м <sup>2</sup> )	Объем суспензии	Необходимое количество флаконов
75 мг/м <sup>2</sup> (100 %)	135 мг	5,4 мл	2 флакона
37,5 мг/м <sup>2</sup> (50 %)	67,5 мг	2,7 мл	1 флакон
25 мг/м <sup>2</sup> (33 %)	45 мг	1,8 мл	1 флакон

#### ***Особенности использования у отдельных групп пациентов***

Пациенты пожилого возраста. Пожилым пациентам не требуется специального режима дозирования. Поскольку у пациентов данной группы выше вероятность нарушения функции почек, во время лечения рекомендуется контролировать функцию почек.

Пациенты детского и подросткового возраста. Безопасность и эффективность применения азациитидина у пациентов в возрасте 0-17 лет не изучена. Азациитидин не рекомендуется назначать пациентам детского и подросткового (до 18 лет) возраста ввиду недостаточного клинического опыта.

Пациенты с нарушениями функции почек. Коррекция начальной дозы азациитидина у пациентов с нарушением почек не требуется. Последующее изменение дозы базируется на результатах исследования гематологических параметров и показателей функции почек. При необъяснимом снижении уровня бикарбонатов в сыворотке до уровня менее 20 ммоль/л доза препарата в следующем цикле терапии должна быть снижена на 50 %. При необъяснимом повышении уровня креатинина сыворотки или концентрации азота мочевины в крови в 2 раза и более в сравнении с исходными значениями и выше верхней границы нормы очередной цикл терапии следует отложить до восстановления этих параметров до нормальных или исходных значений, а доза препарата в следующем цикле должна быть снижена на 50 %.

Пациенты с нарушением функции печени. Нет данных относительно применения препарата у пациентов с нарушением функции печени. Необходимо ~~тщательно наблюдать за пациентами с~~

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

тяжелой печеночной недостаточностью для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории пациентов не требуется коррекция начальной дозы препарата. Последующее изменение дозы должно зависеть от результатов исследования крови.

### **Приготовление суспензии**

Суспензию Азациитидина следует готовить непосредственно перед использованием.

Для приготовления восстановленной суспензии используется вода для инъекций. Срок хранения восстановленной суспензии может быть продлен посредством использования при восстановлении охлажденной (2-8 °С) воды для инъекций.

1. Необходимо иметь в наличии флакон(ны) с азациитидином, флакон(ны) с водой для инъекций, нестерильные хирургические перчатки, спиртовые салфетки, шприц(цы) 5 мл для инъекций с иглой(ми).

2. В шприц набрать 4 мл воды для инъекций, при этом необходимо убедиться, что в шприце нет пузырьков воздуха.

3. Иглу шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, вставить через резиновую пробку флакона с азациитидином и ввести воду для инъекций во флакон.

4. Достать иглу и шприц, флакон энергично встряхнуть до получения однородной суспензии. После восстановления каждый 1 мл суспензии содержит 25 мг азациитидина (100 мг/4 мл). Восстановленная суспензия представляет собой гомогенную непрозрачную суспензию без видимых скоплений и крупных частиц, в противном случае она не должна использоваться. Не следует фильтровать суспензию после восстановления, так как это может снизить содержание активного вещества.

Принимая во внимание, что в некоторых наконечниках, иглах и закрытых системах присутствуют фильтры, не следует использовать указанные системы для введения лекарственного средства после восстановления.

5. Верхнюю часть резиновой пробки флакона необходимо очистить и вставить во флакон новый шприц с иглой. Флакон следует перевернуть и убедиться, что кончик иглы находится ниже уровня жидкости. В шприц набрать необходимое количество препарата. Следует убедиться, что в шприце нет пузырьков воздуха. Шприц с иглой достать из флакона и выбросить иглу.

6. Прочно прикрепить к шприцу новую подкожную иглу 25 калибра. Для того, чтобы снизить частоту местных реакций, не прочищать иглу перед введением.

7. При необходимости (введение более 100 мг) следует повторить все вышеперечисленные этапы процедуры приготовления суспензии. При необходимости введения дозы выше 100 мг (4 мл) необходимое количество суспензии следует разделить на 2 шприца (например, 150 мг (6 мл) в 2 шприцах по 3 мл в каждом).

8. Непосредственно перед введением следует ресуспендировать содержимое шприца. Наполненному суспензией шприцу необходимо дать достигнуть температуры 20-25 °С (не более чем в течение 30 мин). Если временные ограничения превышены (более 30 мин), суспензию следует утилизировать и приготовить новую. Для ресуспендирования необходимо энергично покатаь шприц между ладонями до получения однородной суспензии белого цвета. Не следует использовать препарат, если он содержит крупные частицы или скопления.

Готовую суспензию хранить при температуре не более 25°С в течение 45 мин или при температуре от 2°С до 8°С не более 8 часов.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

**Способ применения.** Приготовленную суспензию с помощью иглы 25-го калибра вводят подкожно в область плеча, бедра или живота под углом 45-90°. В одну область вводится не более 4 мл восстановленной суспензии. Более 4 мл суспензии следует вводить в 2 разные области. Места инъекции необходимо чередовать. Место очередной инъекции должно находиться на удалении более чем на 2,5 см от предыдущего. Препарат нельзя вводить в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в том числе участки кожи с кровоизлияниями).

**Побочное действие**

*Взрослые пациенты с МДС, хроническим миеломоноцитарным лейкозом и ОМЛ (20-30% бластов в костном мозге)*

Нежелательные реакции, расцененные как имеющие вероятную или возможную связь с приемом азациитидина, были зарегистрированы у 97% пациентов.

Наиболее частые серьезные нежелательные реакции (> 2%), зарегистрированные в ходе клинических испытаний азациитидина, включали фебрильную нейтропению (8,0%) и анемию (2,3%). Кроме того, имели место нейтропенический сепсис (0,8%), пневмония (2,5%, иногда со смертельным исходом), тромбоцитопения (3,5%), реакции гиперчувствительности (0,25%) и геморрагические осложнения (например, церебральная геморрагия [0,5%], желудочно-кишечные [0,8%] и внутримозговые кровотечения [0,5%]).

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями при лечении азациитидином являлись гематологические реакции (71,4%), включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно 3-4 степени тяжести); желудочно-кишечные осложнения (60,6%), включая тошноту и рвоту (обычно 1-2 степени тяжести) или местные реакции в месте инъекции (77,1%; как правило, 1-2 степени тяжести).

*Взрослые пациенты в возрасте 65 лет и старше с ОМЛ (> 30% бластов в костном мозге)*

Наиболее частые серьезные нежелательные реакции (≥ 10%), зарегистрированные в ходе клинических испытаний азациитидина, включали фебрильную нейтропению (25,0%), пневмонию (20,3%) и пирексию (10,6%). Кроме того, отмечали развитие таких серьезных нежелательных реакций, как сепсис (5,1%), анемия (4,2%), нейтропенический сепсис (3,0%), инфекции урогенитального тракта (3,0%), тромбоцитопения (2,5%), нейтропения (2,1%), воспаление подкожной клетчатки (2,1%), головокружение (2,1%) и диспноэ (2,1%).

Самыми часто (≥ 30%) наблюдаемыми при терапии азациитидином нежелательными реакциями были желудочно-кишечные реакции, включая запор (41,9%), тошноту (39,8%) и диарею (36,9%) (как правило, 1-2 степени тяжести), общие нарушения и местные реакции в месте инъекции, включая пирексию (37,7%; обычно 1-2 степени тяжести) и гематологические реакции, включая фебрильную нейтропению (32,2%) и нейтропению (30,1%), (обычно 3-4 степени тяжести).

Нежелательные реакции, связанные с приемом азациитидина в ходе клинических испытаний и в постмаркетинговый период, приведены ниже в таблице согласно частоте встречаемости: очень часто: (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); редко (≥1/10000 – <1/1000); частота неизвестна (оценить по имеющимся данным невозможно).

Группа нежелательных реакций	Нежелательные реакции
Инфекции	<p><i>Очень часто:</i> пневмония*, назофарингит</p> <p><i>Часто:</i> сепсис*, нейтропенический сепсис*, инфекции верхних дыхательных путей и мочевого пузыря</p>

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
**СЕРТИФИКАТ**  
 Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

	воспаление подкожной клетчатки, дивертикул, оральные кандидоз, синусит, фарингит, ринит, простой герпес, инфекции кожных покровов <i>Частота неизвестна: некротизирующие фасцииты*</i>
Со стороны системы кроветворения	<i>Очень часто:</i> фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия <i>Часто:</i> панцитопения, недостаточность костного мозга
Со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i> реакции гиперчувствительности
Метаболические расстройства	<i>Очень часто:</i> анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия <i>Часто:</i> дегидратация <i>Редко:</i> синдром лизиса опухоли
Нарушения психики	<i>Очень часто:</i> бессонница <i>Часто:</i> спутанность сознания, тревожность
Со стороны нервной системы	<i>Очень часто:</i> головокружение, головная боль <i>Часто:</i> внутричерепное кровотечение*, обморок, сонливость, летаргия
Со стороны органов зрения	<i>Часто:</i> внутриглазные кровотечения, конъюнктивальное кровоизлияние
Со стороны сердечно-сосудистой системы	<i>Часто:</i> повышение или снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, гематома, перикардиальный выпот
Со стороны органов дыхания	<i>Очень часто:</i> одышка, носовое кровотечение <i>Часто:</i> плевральная эффузия, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке <i>Редко:</i> интерстициальные заболевания легких
Со стороны органов пищеварения	<i>Очень часто:</i> диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе, абдоминальные боли <i>Часто:</i> желудочно-кишечное кровотечение*, геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия
Со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто:</i> печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	<i>Очень часто:</i> петехии, зуд, сыпь, экхимозы <i>Часто:</i> пурпура, алопеция, крапивница, эритема, пятнистая сыпь <i>Нечасто:</i> острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия
Со стороны костно-мышечной системы	<i>Очень часто:</i> артралгия, боли в скелетных мышцах (спины, конечностей), боли в костях <i>Часто:</i> мышечные спазмы, миалгия
Со стороны мочевыделительной системы	<i>Часто:</i> почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина <i>Нечасто:</i> почечно-канальцевый ацидоз
Местные реакции	<i>Очень часто:</i> эритема, боль и неспецифические реакции в месте инъекции

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

	<p><i>Часто:</i> кровоточивость, кровоизлияние, гематома, уплотнение, сыпь, зуд, воспаление, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и геморрагии, болезненность в месте инъекции</p> <p><i>Редко:</i> некроз тканей в месте введения</p>
Прочие	<p><i>Очень часто:</i> лихорадка*, слабость, астения, недомогание, боль в области грудной клетки</p> <p><i>Часто:</i> озноб, уменьшение массы тела</p>

\* – в редких случаях отмечены смертельные исходы.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к азациитидину и маннитолау;
- поражение печени распространенными злокачественными новообразованиями;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

### **Передозировка**

Сообщалось об одном случае передозировки азациитидина в ходе клинического испытания. У больного отмечалась диарея, тошнота и рвота после однократного внутривенного введения препарата в дозе около 290 мг/м<sup>2</sup>, превышающей рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

*Лечение:* при передозировке следует проводить мониторинг уровня соответствующих клеток крови и при необходимости назначить поддерживающее лечение. Специфический антидот при передозировке азациитидина неизвестен.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Препарат назначают и применяют под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Перед введением азациитидина следует провести премедикацию противорвотными средствами.

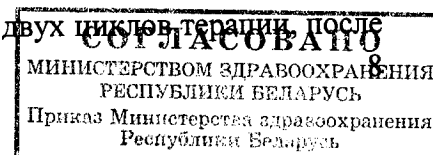
Лабораторные тесты. До начала терапии и перед началом каждого цикла лечения должны быть получены результаты исследования функциональной активности печени, определения концентрации креатинина и бикарбонатов сыворотки крови, а также данные развернутого анализа крови. Анализ крови проводят до начала терапии и по мере необходимости для мониторинга эффективности и безопасности лечения, в том числе обязательно перед каждым циклом лечения.

### Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

С учетом того, что пациенты, страдающие тяжелой застойной сердечной недостаточностью, другими выраженными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, не были включены в пилотное регистрационное испытание (AZA-001), безопасность и эффективность азациитидина у этой категории пациентов не установлены. Данные клинических испытаний показали, что частота нежелательных сердечно-сосудистых явлений существенно выше у пациентов с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями в анамнезе. Поэтому данной категории пациентов Азациитидин следует назначать с осторожностью. До и во время лечения препаратом Азациитидин рекомендовано проводить исследование состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

### Гематологическая токсичность

Лечение азациитидином связано с развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, в частности наибольший риск развития этих реакций отмечается в течение первых двух циклов терапии. После





чего они с меньшей частотой возникают у пациентов с восстановившимися гематологическими показателями. Большинство гематологических реакций разрешается при отсрочке очередного цикла лечения азациитидином, профилактическом назначении антибиотиков и/или колониестимулирующего фактора при нейтропении и при необходимости трансфузий компонентов крови при анемии или тромбоцитопении.

При необходимости следует проводить развернутый анализ крови для контроля эффективности лечения и возможных нежелательных реакций, но обязательно перед каждым циклом лечения. После проведения первого лечебного цикла доза для последующего лечения рассчитывается на основании данных исходных показателей и их динамики в процессе лечения. Медицинский персонал и пациенты должны получить указания о необходимости незамедлительно сообщать о наличии лихорадки и контроля симптомов, позволяющих диагностировать кровотечение.

#### Инфекции

Миелосупрессия может привести к нейтропении и увеличению риска развития инфекции. У пациентов на фоне лечения азациитидином отмечались такие серьезные нежелательные реакции, как нейтропенический сепсис (0,8 %) и пневмония (2,5 %), в отдельных случаях – со смертельным исходом. В случае развития инфекционных осложнений возможно назначение этиотропного лечения и колониестимулирующего фактора при нейтропении.

#### Кровотечение

У пациентов, получающих лечение азациитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе относящиеся к категории серьезных нежелательных реакций, такие как желудочно-кишечные (0,8 %) и внутричерепные кровотечения (0,5 %). Необходимо осуществлять контроль симптомов, позволяющих диагностировать кровотечения, в особенности у пациентов с исходной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, возникшей на фоне лечения.

#### Гиперчувствительность

У пациентов, получавших лечение азациитидином, отмечались реакции гиперчувствительности, относящиеся к категории серьезных (0,25 %). В случае развития анафилактических реакций лечение азациитидином должно быть немедленно остановлено и назначено симптоматическое лечение.

#### Нежелательные реакции со стороны кожных покровов.

Большинство нежелательных реакций со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки отмечались в месте инъекции, ни одна из них не привела к временной остановке, отмене лечения или снижению дозы азациитидина. Большинство подобных реакций возникало во время первых двух циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие местные нежелательные реакции, как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема могут потребовать назначения соответствующего лечения, например, антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными средствами. Указанные кожные реакции следует отличать от инфекций мягких тканей, иногда регистрируемых в области инъекции. В постмаркетинговый период применения азациитидина зарегистрированы редкие случаи, когда инфекции мягких тканей, в том числе воспаление подкожной клетчатки и некротизирующий фасциит, приводили к смерти.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Нарушения функции печени

Исследования эффективности и безопасности препарата у пациентов с нарушениями функций печени не проводились. На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени, особенно при уровне альбумина в сыворотке менее 30 г/л, отмечены случаи развития печеночной недостаточности и печеночной комы с летальным исходом.

### Нарушения функции почек

У пациентов, которым внутривенно вводили азацитидин в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, отмечались нарушения функции почек, включавшие различные состояния от повышения концентрации креатинина, почечноканальцевого ацидоза до развития почечной недостаточности, в том числе с летальным исходом. Кроме того, почечноканальцевый ацидоз, определяемый как снижение концентрации бикарбонатов в сыворотке ниже 20 ммоль/л совместно с повышением концентрации мочевины в крови и гипокалиемией (уровень калия сыворотки ниже 3 ммоль/л) зарегистрирован у 5 больных с хроническим миелобластным лейкозом, получавших азацитидин и этопозид. При необъяснимом снижении концентрации бикарбонатов сыворотки (ниже 20 ммоль/л) или повышении концентрации креатинина сыворотки или концентрации мочевины в крови очередной цикл терапии должен быть отложен до восстановления этих параметров, а доза препарата в следующем цикле должна быть снижена (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Пациенты должны получить указания о необходимости незамедлительно сообщать о развитии олигурии и анурии своему лечащему врачу. Так как азацитидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, больные с почечной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для контроля нежелательных явлений.

### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее частые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, регистрируемые на фоне лечения азацитидином (запор, диарея, тошнота и рвота), купировались с помощью симптоматических средств: противорвотных – при тошноте и рвоте, антидиарейных – при диарее и/или слабительных – при запоре.

### Контрацепция

Женщины и мужчины, способные к деторождению, должны избегать зачатия детей на фоне терапии азацитидином и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 3 месяцев после его прекращения.

Данные о влиянии азацитидина на фертильность человека отсутствуют. Вместе с тем, ввиду того, что в доклинических исследованиях продемонстрирована способность азацитидина оказывать нежелательные эффекты в отношении фертильности самцов мышей, мужчинам следует рекомендовать консультацию по вопросам планирования семьи перед началом лечения.

### Некротизирующие фасцииты

У пациентов на фоне применения азацитидина отмечали некротизирующие фасцииты, в том числе – со смертельными исходами. При развитии у больных некротизирующих фасциитов следует незамедлительно прекратить прием азацитидина и срочно начать соответствующее лечение.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь №10

**Синдром лизиса опухоли.** Пациенты, получающие лечение азациитидином, подвержены риску развития синдрома лизиса опухоли. Следует проводить тщательное наблюдение за такими пациентами и предпринимать соответствующие меры предосторожности.

#### **Меры предосторожности при использовании**

Азациитидин – цитотоксическое лекарственное средство, требующее осторожного обращения. При контакте восстановленной суспензии с кожей, следует незамедлительно промыть ее с мылом и водой. При контакте со слизистыми оболочками необходимо тщательно промыть их водой.

Неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с требованиями местных предписаний по обращению с цитотоксическими веществами.

#### **Беременность, грудное вскармливание**

Недостаточно данных по применению азациитидина у беременных. Потенциальный риск для человека неизвестен. Вместе с тем, учитывая результаты доклинических исследований на животных, в которых показана репродуктивная токсичность азациитидина, и данных о его механизме действия не следует использовать азациитидин при беременности, особенно в первом триместре, без крайней необходимости. В каждом конкретном случае польза от лечения должна быть сопоставлена с возможным риском для плода.

Данные о способности азациитидина или его метаболитов проникать в грудное молоко у женщин отсутствуют. Вместе с тем, ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, азациитидин противопоказано применять в период кормления грудью.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Азациитидин оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения азациитидином, нужно воздержаться от выполнения этих видов деятельности при появлении данного нежелательного явления.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

В исследованиях *in vitro* показано, что участие изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub>, УДФ-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глутатионтрансферазы в метаболизме азациитидина маловероятно, поэтому клинически значимые ингибиторные или индуктивные эффекты азациитидина в отношении системы цитохрома P<sub>450</sub> и перечисленных ферментов представляются маловероятными. Целенаправленные клинические исследования взаимодействия азациитидина с другими лекарственными препаратами не проводились.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизированный порошок для приготовления суспензии для подкожного введения, содержащий 100 мг азациитидина, во флаконе бесцветного стекла объемом 50 мл, укупоренном пробкой резиновой медицинской и обкатанном колпачком алюмопластиковым.

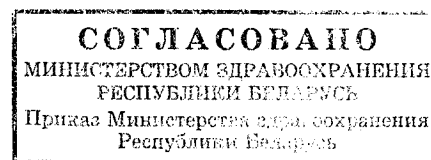
По 1 флакону в картонной коробке с инструкцией по применению.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.



**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, к. 2

**Организация, принимающая претензии**

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

220141, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, д. 5, корп. 2

Тел/факс: +375 (17) 369-30-49

e-mail: [reclamation@iboch.by](mailto:reclamation@iboch.by)

