|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и  фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |
|  |  |  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

Азацитидин Аккорд

**Международное непатентованное название**

Азацитидин

**Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения, 100 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Азацитидин.

Код ATХ L01BC07

**Показания к применению**

Препарат Азацитидин Аккорд 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);
* хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) без признаков миелодиспластического синдрома и с содержанием бластов в костном мозге 10-29%;
* острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с содержанием бластов 20-30% и мультилинейной дисплазией в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ);
* острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с содержанием бластов в костном мозге свыше 30% в соответствии с классификацией ВОЗ.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
* поражение печени распространенными злокачественными новообразованиями.
* период беременности и кормления грудью.
* детский и подростковый возраст до 18 лет.

***Взаимодействия с дру******гими лекарственными препаратами***

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома Р450, UDP-глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы и глютатионтрансферазы в метаболизме азацитидина маловероятно.

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

Клинически значимое ингибирующее или индуцирующее действие азацитидина на ферменты цитохрома Р450 маловероятно.

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

***Специальные предупреждения***

*Гематологическая токсичность*

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении азацитидином, преимущественно в течение первых 2 циклов, являлись тромбоцитопения, нейтропения и анемия. 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 надира 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.

*Печеночная недостаточность*

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.

*Почечная недостаточность*

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 азацитидином 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 азацитидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками.

*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, поэтому данной категории пациентов препарат Азацитидин Аккорд следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом Азацитидин Аккорд 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 Аккорд. Пациентам, у которых диагностирован некротизирующий фасциит, следует прекратить терапию препаратом Азацитидин Аккорд 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.

*Дифференцировочный синдром*

Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, получавших инъекционный азацитидин. Последствия дифференцировочного синдрома могут быть фатальными, а симптомы и клинические признаки включают дыхательную недостаточность, легочные инфильтраты, лихорадку, сыпь, отек легких, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела, плевральный выпот, перикардиальный выпот, гипотензию и почечную дисфункцию (см. раздел 4.8). При первом появлении симптомов или признаков, указывающих на дифференцировочный синдром следует рассмотреть лечение высокими дозами кортикостероидов, вводимых внутривенным путем, и мониторинг гемодинамики. Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении применения инъекционного азацитидина до исчезновения симптомов, а в случае возобновления терапии следует соблюдать осторожность.

*Контрацепция*

Мужчины и женщины, способные к зачатию, должны использовать эффективные методы контрацепции как во время лечения, так и в течение 3 месяцев после его окончания.

*Беременность*

Не имеется достаточного объема данных о применении азацитидина у беременных женщин. Польза от лечения должна превышать возможный риск для плода в каждом отдельном случае.

*Кормление грудью*

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

*Фертильность*

Не получено данных о влиянии азацитидина на фертильность человека. Мужчинам следует рекомендовать избегать зачатия детей на фоне терапии азацитидином и применять надежные методы контрацепции как в период лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения. Перед началом лечения мужчинам следует проконсультироваться относительно возможности консервации спермы.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами* Азацитидин оказывает несущественное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения азацитидином, следует соблюдать особую осторожность при управлении транспортными средствами или работе с механизмами.

**Рекомендации по применению**

Лечение препаратом Азацитидин Аккорд следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед введением препарата Азацитидин Аккорд необходимо назначить противорвотные препараты.

***Режим дозирования***

Рекомендуемая начальная доза препарата Азацитидин Аккорд 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).

Рекомендуется провести не менее 6 терапевтических циклов. Лечение продолжается до тех пор, пока сохраняется его эффективность или до появления симптомов прогрессирования заболевания.

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

*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.

*Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности*

Гематологическая токсичность определяется по максимальному снижению количества клеток крови в течение данного цикла лечения (надир), если количество тромбоцитов снижается до ≤50,0 x 109/л и ниже и/или абсолютное число нейтрофилов (АЧН) снижается до 1 x 109/л и ниже.

Восстановлением считается повышение количества клеток в клеточной(ых) линии(ях), в которых наблюдалась гематологическая токсичность, на, по меньшей мере, сумму надира и половины абсолютной разницы между исходным количеством клеток и надиром (т.е., количество клеток при восстановлении ≥  надир + (0,5 x [исходное количество – надир]).

*Пациенты без снижения исходных (до начала терапии препаратом Азацитидин Аккорд) показателей количества лейкоцитов ≥3,0 х 109/л, абсолютного числа нейтрофилов ≥1,5 x 109/л, количества тромбоцитов ≥75,0 x 109/л.*

Если на фоне лечения препаратом Азацитидин Аккорд у этих пациентов появляются симптомы гематологической токсичности, следующий цикл лечения препаратом откладывается до восстановления количества тромбоцитов и абсолютного числа нейтрофилов до исходных значений.

Если продолжительность восстановительного периода не превышает 14 дней, изменения дозы препарата не требуется.

Однако, если количество клеток крови не увеличилось до необходимого уровня в течение 14 дней, доза препарата должна быть снижена согласно рекомендациям, изложенным в таблице ниже. После изменения дозы продолжительность цикла терапии должна быть восстановлена до 28 дней.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Цикл клеток крови (надир) | | % от начальной дозы в следующем цикле, если восстановление\* количества клеток крови потребовалобольше 14 дней |
| Абсолютное число нейтрофилов, АЧН (x 109/л) | Тромбоциты (x 109/л) |
| ≤1,0 | ≤50,0 | 50% |
| >1,0 | >50,0 | 100% |

\* количество клеток при восстановлении = количество ≥ надир + (0,5 x [исходное количество – надир])

*Пациенты со снижением исходных (до начала первой терапии препаратом Азацитидин Аккорд) показателей количества лейкоцитов <3,0 х 109/л, абсолютного числа нейтрофилов <1,5 x 109/л, количества тромбоцитов <75,0 x 109/л.*

Если перед очередным циклом лечения препаратом Азацитидин Аккорд наблюдается снижение количества лейкоцитов или абсолютного числа нейтрофилов или тромбоцитов менее или равное 50% от их исходных значений, или более 50%, но при наличии улучшения дифференциации любого клеточного ростка, схема введения препарата Азацитидин Аккорд и его доза не должны меняться.

Пациентам, у которых количество клеток крови снизилось более чем на 50% от исходного значения при отсутствии признаков улучшения дифференциации клеточного ростка, очередной цикл лечения препаратом Азацитидин Аккорд должен быть отложен до восстановления абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановление заняло не более 14 дней, корректировка дозы препарата Азацитидин Аккорд не требуется. Если восстановление не было достигнуто в течение 14 дней, необходимо оценить клеточную насыщенность костного мозга. При показателе клеточной насыщенности >50% изменение дозы препарата не требуется. Если клеточная насыщенность костного мозга ≤50%, лечение должно быть отложено, а доза снижена согласно рекомендациям, приведенным в таблице ниже:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клеточная насыщенность костного мозга | % от начальной дозы в следующем цикле, если восстановление\* количества клеток крови потребовало больше 14 дней | |
|  | Восстановление\*≤21 день | Восстановление\*>21 день |
| 15-50% | 100% | 50% |
| <15% | 100% | 33% |

\* количество клеток при восстановлении = количество ≥ надир + (0,5 x [исходное количество – надир])

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

***Расчет индивидуальной дозы***

Общая доза в зависимости от площади поверхности тела (ППТ) может быть рассчитана следующим образом: Общая доза (мг) = Доза (мг/м2) х ППТ (м2)

Таблица ниже приведена только в качестве примера того, как следует вычислять индивидуальную дозу азацитидина на основании среднего значения ППТ, равного 1,8 м2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Доза мг/м2  *(в % от рекомендованной начальной дозы)* | Общая доза, на основании значения ППТ 1,8 м2 | Необходимое число флаконов | Необходимый общий объем разведенной суспензии |
| 75 мг/м2  (100%) | 135 мг | 2 флакона | 5,4 мл |
| 37,5 мг/м2  (50%) | 67,5 мг | 1 флакон | 2,7 мл |
| 25 мг/м2  (33%) | 45 мг | 1 флакон | 1,8 мл |

***Особые группы пациентов***

*Дети*

Эффективность и безопасность применения препарата Азацитидин Аккорд у детей в возрасте до 18 лет в настоящее время не установлены.

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью должны тщательно мониторироваться для своевременного выявления нежелательных явлений. Данной категории пациентов не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующая модификация дозы будет зависеть от результатов исследования крови. Противопоказано применение препарата Азацитидин Аккорд у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушениями функции почек стартовую дозу азацитидина изменять не требуется. 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 снижена на 50%.

***Метод и путь введения***

Восстановленная суспензия препарата Азацитидин Аккорд вводится подкожно (вводят иглу под углом 45-90°) в область плеча, бедра или живота с помощью иглы 25 калибра.

Дозы более 4 мл следует вводить в две разные области.

Места инъекции должны чередоваться. Место для очередной инъекции должно находиться более чем на 2,5 см от предыдущего.

Препарат не следует вводить в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи.

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

После разведения суспензию не следует фильтровать.

***Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекций***

*Рекомендации по технике безопасности при обращении с препаратом*

Препарат Азацитидин Аккорд – цитотоксическое лекарственное средство, как и с другими токсическими веществами, при обращении и приготовлении суспензии азацитидина следует соблюдать осторожность. Необходимо соблюдать локальные правила для противоопухолевых препаратов по обращению и утилизации.

При контакте восстановленного раствора азацитидина с кожей следует немедленно тщательно промыть ее с мылом и водой. При контакте со слизистыми оболочками – тщательно промыть их водой.

*Приготовление восстановленного раствора*

Препарат Азацитидин Аккорд следует разводить водой для инъекций. Срок хранения восстановленного препарата можно увеличить, если разводить его охлажденной (от 2 до 8 °C) водой для инъекций. Подробная информация о хранении восстановленного препарата представлена ниже.

1. Подготовить: флакон(ы) с азацитидином, флакон с водой для инъекций, нестерильные хирургические перчатки, спиртовые салфетки, шприц для инъекций на 5 мл с иглой.
2. Набрать в шприц 4 мл воды для инъекций, убедиться в отсутствии в нем пузырьков воздуха.
3. Проткнуть иглой шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, резиновую пробку флакона азацитидина и ввести воду для инъекций во флакон.
4. После удаления шприца и иглы энергично встряхнуть флакон до получения однородной мутной суспензии. После разведения каждый мл суспензии содержит 25 мг азацитидина (100 мг/4 мл). Восстановленный препарат должен представлять собой однородную мутную суспензию, не содержащую крупных частиц. Не использовать препарат, если он содержит крупные частицы или сгустки. Не фильтровать суспензию после восстановления, так как это может привести к удалению активного вещества. Следует учесть, что некоторые адаптеры, иглы и закрытые системы снабжены встроенными фильтрами. Такие системы не должны использоваться для введения восстановленного препарата.
5. Протереть резиновую пробку и вставить во флакон новый шприц с иглой. Затем перевернуть флакон вверх дном, убедившись, что кончик иглы находится ниже уровня жидкости. Аккуратно оттянуть назад поршень шприца и набрать в шприц количество препарата, необходимое для получения точной дозы, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. Вытащить из флакона шприц с иглой, иглу выбросить.
6. Плотно закрепить на шприце новую иглу для подкожных инъекций (рекомендуется игла 25 калибра). Иглу не следует прочищать перед инъекцией, чтобы снизить частоту развития местных реакций в области инъекции.
7. Если требуется введение более одного флакона, следует повторно выполнить все указанные выше этапы приготовления суспензии. В тех случаях, когда для получения необходимой дозы нужно более одного флакона с препаратом, доза должна быть разделена на две равные части (например, если доза 150 мг = 6 мл, то набирают 2 шприца по 3 мл в каждом). Из-за того, что на стенках флакона и в игле остается часть препарата, извлечь полностью весь объем суспензии из флакона не представляется возможным.

Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Перед введением дайте шприцу достичь температуры 20‑25°C (но не более, чем в течение 30 минут). Если время до введения суспензии превысило 30 минут, приготовленная доза должна быть уничтожена. Следует приготовить новую дозу препарата. Чтобы ресуспендировать препарат, энергично катайте шприц между ладонями до образования однородной суспензии белого цвета. В случае присутствия в суспензии крупных частиц или сгустков восстановленный препарат следует уничтожить.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в данном разделе.

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

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

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, что почти в 4 раза превышало рекомендованную начальную дозу. При передозировке рекомендуется мониторировать соответствующие показатели крови и, при необходимости, проводить поддерживающую симптоматическую терапию.

Специфического антидота к азацитидину при его передозировке не существует.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по применению этого препарата, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

*Резюме профиля безопасности*

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

Нежелательные реакции, возможно или вероятно, связанные с применением препарата Азацитидин Аккорд, наблюдались у 97% пациентов.

К наиболее частым серьезным нежелательным реакциям, зарегистрированным в регистрационном исследовании (AZA PH GL 2003 CL 001), относились фебрильная нейтропения (8,0%) и анемия (2,3%), также зарегистрированные в дополнительных исследованиях (CALGB 9221 и CALGB 8921).

Другие серьезные нежелательные реакции в этих 3 исследованиях включали в себя сепсис на фоне нейтропении (0,8%), пневмонию (2,5%) (в некоторых случаях – с летальным исходом), тромбоцитопению (3,5%), реакции гиперчувствительности (0,25%) и кровотечения (например, кровоизлияние в мозг [0,5%], желудочно-кишечное кровотечение [0,8%] и внутричерепное кровотечение [0,5%])).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении азацитидином 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 реакции в месте введения (77,1%, обычно 1-2 степени тяжести).

*Пациенты 65 лет и старше с ОМЛ и >30% бластов в костнов мозге*

К наиболее частым (≥10%) серьезным НЛР, зарегистрированным в рамках клинического исследования AZA-AML-001 в группе пациентов, получавших азацитидин, были отнесены фебрильная нейтропения (25%), пневмония (20,3%) и пирексия (10,6%). С меньшей частотой у этих пациентов встречались: сепсис (5,1%), анемия (4,2%), нейтропенический сепсис (3,0%), инфекции мочевыводящих путей (3,0%), тромбоцитопения (2,5%), нейтропения (2,1%), воспаление подкожной клетчатки (2,1%), головокружение (2,1%) и одышка (2,1%).

Среди серьезных НЛР с частотой ≥30% в этой же группе пациентов были отмечены нарушения со стороны ЖКТ, включая запор (41,9%), тошноту (39,8%) и диарею (36,9%) (обычно 1-2 степени тяжести), общие нарушения и реакции в месте введения, включая пирексию (37,7 %, обычно 1-2 степени тяжести) и гематологические нарушения, включая фебрильную нейтропению (32,2%), и нейтропению (30,1%) (обычно 3-4 степени тяжести).

*Перечень нежелательных реакций*

Ниже представлены нежелательные реакции, связанные с терапией азацитидином, выявленные в основных клинических и постмаркетинговых исследованиях у пациентов с МДС и ОМЛ.

**НЛР, зарегистрированные у пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом на фоне лечения азацитидином (в ходе клинических исследований и в пострегистрационном периоде).**

*Очень часто*

- пневмония\* (включая бактериальную, вирусную и грибковую), назофарингит.

**-** фебрильная нейтропения\*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

**-** анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия.

- бессонница.

- головокружение, головная боль.

- одышка, носовое кровотечение.

- диарея, рвота, запор, тошнота, боли в животе (включая чувство дискомфорта в эпигастральной области и в животе).

- петехии, зуд (включая генерализованный), сыпь, экхимозы.

- артралгия, костно-мышечная боль (включая боли в спине, костях и конечностях).

- пирексия\*, повышенная утомляемость, астения, боль в груди, покраснение в месте введения, боль в месте введения (не уточнены).

*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.

- панцитопения\*, недостаточность костного мозга.

- дегидратация.

- спутанность сознания, тревожность.

- внутричерепное кровотечение\*, обморок, сонливость, летаргия.

- внутриглазные кровотечения, кровоизлияния в конъюнктиву.

- выпот в полость перикарда.

- снижение артериального давления\*,повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, гематомы.

- плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке.

- желудочно-кишечное кровотечение\* (включая кровотечения в полости рта), геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия.

- пурпура, алопеция, крапивница, эритема, пятнистая сыпь.

- мышечные спазмы, миалгия.

- почечная недостаточность\*, гематурия, повышение уровня креатинина.

- кровоизлияние, гематома, уплотнение, сыпь, зуд, воспаление, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и кровоточивость (в месте инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера.

- снижение массы тела.

*Нечасто*

- реакции гиперчувствительности.

- перикардит.

- печеночная недостаточность\*, прогрессирующая печеночная кома.

- острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия.

- почечный канальцевый ацидоз.

*Редко*

- синдром лизиса опухоли.

- интерстициальное заболевание легких.

- некроз в месте инъекции.

*Частота неизвестна*

- некротизирующий фасциит\*

- дифференцировочный синдром

\*- редко сопровождались летальным исходом.

Описание отдельных побочных реакций

*Гематологические НЛР*

Наиболее частыми наблюдавшимися (≥10%) нежелательными гематологическими реакциями, связанными с применением азацитидина, являлись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения и были обычно 3 или 4 степени тяжести. Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они возникают с меньшей частотой у пациентов с восстановившимися гематологическими показателями.

Большинство гематологических реакций разрешается при регулярном мониторинге развернутого анализа крови, отсрочке очередного цикла лечения, профилактическом назначении антибиотиков и/или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г‑КСФ) при нейтропении и гемотрансфузий при анемии или тромбоцитопении в случае необходимости.

*Инфекции*

Миелосупрессия может привести к нейтропении и повышению риска

возникновения инфекции. У пациентов на фоне лечения азацитидином

отмечались серьезные побочные реакции, такие как сепсис, в том числе на фоне нейтропении, и пневмония, в некоторых случаях – с летальным исходом. В случае развития инфекции требуется назначение антибактериальной терапии и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г‑КСФ) при нейтропении.

*Кровотечение*

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе, относящиеся к категории серьезных побочных реакций, такие как желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения.

Необходимо контролировать признаки и симптомы, позволяющие диагностировать кровотечение, в особенности у пациентов с исходной или развившейся на фоне основного лечения тромбоцитопенией.

*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.

*Побочные реакции со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки*

Большинство побочных реакций со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки отмечались в месте инъекции. Эти реакции никогда не приводили к отмене или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство реакций возникало во время двух первых циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие местные нежелательные реакции, как сыпь, воспаление, зуд, эритема и поражение кожи могут потребовать назначения сопутствующей терапии антигистаминными препаратами, кортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Эти кожные реакции следует дифференцировать с инфекциями мягких тканей, развивающимися иногда в месте инъекций. Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, в редких случаях приводящий к летальному исходу, были отмечены на фоне применения азацитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений приведены выше, в разделе «Инфекции».

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

На фоне лечения азацитидином наиболее часто отмечались запор, диарея, тошнота и рвота. Эти НЛР купировались с помощью симптоматических средств: противорвотных – при тошноте и рвоте, антидиарейных – при диарее, и слабительных – при запоре.

*Нарушения функций почек*

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

*Нарушения функций печени*

На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени отмечены случаи развития печеночной недостаточности и прогрессирующей печеночной комы с летальным исходом.

*Сердечно-сосудистые НЛР*

Данные, полученные в ходе клинических исследований у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких, показали, что частота нежелательных сердечно-сосудистых явлений существенно выше у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, получавших лечение азацитидином.

*Пациенты пожилого возраста*

Для пожилых пациентов ≥85 лет данные о безопасности применения азацитидина ограничены (в исследовании AZA-AML-001 участвовало 14 пациентов ≥85 лет [5,9%]).

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Каждый флакон содержит

*активное вещество –* азацитидин 100,0 мг,

*вспомогательное вещество* – маннитол 100,0 мг.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Лиофилизированный порошок или масса белого цвета

*Восстановленный препарат –* однородная мутная суспензия белого цвета, без агломератов.

**Форма выпуска и упаковка**

Препарат помещают во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I) вместимостью 30 мл, укупоренный резиновой пробкой серого цвета, обжатый алюминиевой обкаткой с колпачком типа flip-off белого цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Каждая пачка для контроля первого вскрытия запечатана стикером с голограммой.

**Срок хранения**

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

*После приготовления восстановленного раствора*

При разведении препарата Азацитидин неохлажденной водой для инъекций, разведенный лекарственный препарат остается химически и физически стабильным в течение 45 минут при температуре 25 °С и в течение 8 часов при температуре от 2 до 8 °С. Срок хранения разведенного препарата может быть продлен путем разведения его водой для инъекций, которая хранилась в холодильнике (с температурой от 2 до 8 °C). При разведении препарата Азацитидин предварительно охлажденной (от 2 до 8 °C) водой для инъекций разведенный лекарственный препарат остается химически и физически стабильным в течение 22 часов при температуре от 2 до 8 °C.

С микробиологической точки зрения разведенный продукт следует использовать немедленно. Если препарат не используется сразу, ответственность за сроки и условия хранения возлагается на пользователя, но, в любом случае, препарат следует хранить не более 8 часов при температуре от 2 до 8 °C при разведении неохлажденной водой для инъекций или не более 22 часов при разведении охлажденной (от 2 до 8 °C) водой для инъекций.

***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Сведения о производителе**

Intas Pharmaceuticals Limited

Plot No. 5-14, Pharmez, Near Village Matoda, Sarkhej-Bavla National Highway, No. 8-A, Sanand Taluka, Ahmedabad, Gujarat, IN-382213, Индия

тел: + 91 2717-661298

электронная почта: [Birendra\_Singh@intaspharma.com](mailto:Birendra_Singh@intaspharma.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

7 Tasmowa st., Warsaw, 02-677, Польша

телефон/факс: +48 22 577 28 00

электронная почта: [ra\_query@accord-healthcare.com](mailto:ra_query@accord-healthcare.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и  ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Saa Pharma»,

050010, г. Алматы, пр. Достык, 38, оф. № 705, Бизнес центр KDC,

Телефон:+7 (727) 345 10 12

Электронная почта: [info@saapharma.kz](mailto:info@saapharma.kz)