|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | «Қазақстан РеспубликасыДенсаулық сақтау министрлігіМедициналық жәнефармацевтикалық бақылаукомитеті» РММ төрағасының 20\_\_ж. «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |  |
|  |  |  |

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық**  **(Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**

Азацитидин Аккорд

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Азацитидин

**Дәрілік түрі, дозасы**

Тері астына енгізу үшін суспензия дайындауға арналған лиофилизат, 100 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары. Азацитидин.

ATХ коды: L01BC07

**Қолданылуы**

Азацитидин Аккорд төмендегі жайттарда гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялау (ГДЖТ) мүмкін болмайтын ересек пациенттерді емдеу үшін қолданылады:

* IPSS (Балл бойынша халықаралық болжамды жүйе) шкаласына сәйкес жоғары немесе аралық-2 дәрежедегі қаупі бар миелодисплазиялық синдромда (МДС);
* миелодисплазиялық синдром белгілерінсіз және сүйек кемігінде 10-29% бласт бар созылмалы миеломоноцитарлы лейкозда (СММЛ);
* Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының (ДДҰ) жіктемесіне сәйкес бласт мөлшері 20-30% және мультижелілі дисплазиясы бар жедел миелоидты лейкозда (ЖМЛ);
* сүйек кемігіндегі бласт мөлшері ДДҰ жіктемесіне сәйкес 30%-дан жоғары болатын жедел миелоидты лейкоз (ЖМЛ).

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

*-*«Құрамы» бөлімінде атап көрсетілген әсер етуші затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

- бауырдың жайылған қатерлі жаңа түзілімдермен зақымдануы

- жүктілік және бала емізу кезеңі

- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

*In vitro* зерттеулерінің деректері азацитидин метаболизмінде Р450, UDP-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза және глютатионтрансфераза жүйесінің изоферменттерінің қатысу ықтималдығы аз екендігін куәландырады.

Осыған байланысты, метаболизмге қатысатын осы ферменттермен *in vivo* өзара әрекеттесуі клиникалық маңызды емес.

Р450 цитохромы ферменттеріне азацитидиннің клиникалық елеулі тежейтін немесе индукциялайтын әсер ету ықтималдығы аз.

Азацитидиннің басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін зерттеу үшін клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

***Арнайы ескертулер***

*Гематологиялық уыттылық*

Азацитидинмен емдеген кезде, көбіне алғашқы 2 цикл ішінде өте жиі кездескен жағымсыз әсерлер тромбоцитопения, нейтропения және анемия болды. Қажет болған кезде және, аз шамада, әрбір емдеу циклі алдында емдеудің тиімділігін және уыттылықтың ықтимал көріністерін бақылау үшін қанға толық клиникалық талдау жасаған жөн. Алғашқы циклдің ұсынылған дозасын енгізгеннен кейін, келесі цикл үшін доза төмендетілуі мүмкін немесе надирге және гематологиялық жауапқа баға беру негізінде оны енгізу кейінге қалдырылуы мүмкін. Пациенттерге дене температурасының жоғарылағаны (қызба) жөнінде дереу мәлімдеу ұсынылады. Медицина қызметкері және пациент қан кетуді диагностикалауға мүмкіндік беретін белгілер мен симптомдарды бақылау қажеттілігі жөнінде нұсқаулар алуы тиіс.

*Бауыр жеткіліксіздігі*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттердің қатысуымен арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Азацитидинмен емделу аясында бауырдың жайылған метастаздық зақымдары бар пациенттерде, әсіресе бастапқы сарысулық альбуминінің деңгейі <30 г/л болған пациенттерде өліммен аяқталатын бауырлық команың даму жағдайлары байқалды. Бауырдың жайылған қатерлі ісіктері бар пациенттерде азацитидинді қолдануға болмайды.

*Бүйрек жеткіліксіздігі*

Азацитидинді басқа химиотерапиялық препараттармен біріктіріп ем қабылдап жүрген пациенттерде, креатинин концентрациясының жоғарылауынан бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің, соның ішінде өліммен аяқталатын жеткіліксіздігінің, дамуына дейінгі әртүрлі жағдайларды қамтитын бүйрек функциясының бұзылулары білінді.

Бұдан басқа, азацитидинмен және этопозидпен ем қабылдаған, созылмалы миелолейкозы (СМЛ) бар 5 пациентте несептің сілтіленуімен және гипокалиемиямен (калий концентрациясы <3 ммоль/л) біріккен сарысудағы бикарбонаттар концентрациясы <20 ммоль/л-ге дейін болатын бүйректік шумақтық ацидоздың дамығаны байқалды.

Сарысудағы бикарбонаттар концентрациясы <20 ммоль/л дейін түсініксіз төмендегенде немесе қан сарысуындағы креатинин концентрациясы немесе қандағы мочевина концентрациясы жоғарылағанда, препарат дозасы азайтылуы тиіс немесе оны енгізу кейінге қалдырылуы тиіс.

Пациенттің олигоурия және анурия дамыған кезде мұны емдеуші дәрігерге дереу мәлімдеп отыру керектігіне нұсқау берген жөн.

Бүйрек функциясы қалыпты және бұзылған пациенттерде жағымсыз құбылыстардың жиілігінде клиникалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар білінген жоқ. Дегенмен, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттердің жағдайына, жағымсыз құбылыстарды бақылау үшін, мұқият мониторинг жүргізу керек, өйткені азацитидин және оның метаболиттері көбіне бүйрек арқылы шығарылады.

*Зертханалық тестілер*

Ем басталғанға дейін және емдеудің кезекті циклі басталар алдында бауырдың функционалдық белсенділігін, қан плазмасындағы креатинин мен бикарбонаттардың концентрациясын зерттеу нәтижелерін бағалау қажет. Ем басталғанға дейін және кемінде әрбір емдеу циклінің алдында емнің тиімділігін және ықтималды уытты реакцияларды бақылау үшін қанның толық клиникалық талдауын орындау керек.

*Жүрек-қантамыр және өкпе аурулары*

Жүрек функциясының іркілісті ауыр жеткіліксіздігінен, жүректің клиникалық тұрғыдан тұрақсыз ауруынан немесе өкпе ауруларынан зардап шегіп жүрген пациенттер негізгі тіркелетін зерттеулерге (AZA PH GL 2003 CL 001 and AZA-AML-001) тартылмады, сондықтан олар үшін азацитиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Анамнезінде жүрек-қантамыр аурулары немесе өкпе аурулары бар пациенттерге жақын арада жүргізілген зерттеу барысында алынған деректер азацитидинмен емдеу аясында жағымсыз жүрек-қантамырлық құбылыстар жиілігінің едәуір жиі болғанын көрсетті, сондықтан пациенттердің осы санаттарына Азацитидин Аккорд препаратын сақтықпен тағайындаған жөн. Азацитидинмен емдеуді бастағанға дейін және емдеу кезінде жүрек-қантамырлық және өкпелік жүйенің функциональді жағдайына баға беру ұсынылады.

*Некрозданатын фасциит*

Пациенттерде некрозданатын фасциит, соның ішінде өліммен аяқталатын, Азацитидин Аккорд препаратын қолдану аясында тіркелді. Некрозданатын фасциит диагностикаланған пациенттер Азацитидин Аккорд препаратымен емделуді тоқтатқаны және тиісті емді кідіртпей бастағаны жөн.

*Ісік лизисінің синдромы*

Әсіресе үлкен ісік массасы бар пациенттерде ісіктің лизисі синдромы дамуы мүмкін. Осы пациенттерге тиісті бақылау ұйымдастырылуы және жалпы мойындаған профилактикалық шаралар қолданылуы тиіс.

*Дифференциация синдромы*

Инъекциялық азацитидин алатын емделушілерде дифференциация синдромының (сонымен қатар ретиной қышқылы синдромы ретінде белгілі) жағдайлары хабарланды. Дифференциация синдромы өліммен аяқталуы мүмкін және симптомдар мен клиникалық көріністерге тыныс алудың қиындауы, өкпе инфильтраттары, қызба, бөртпе, өкпе ісінуі, шеткергі ісіну, дене салмағының жылдам артуы, плевра қуысында қан кетулер, перикардиальды эффузия, гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы жатады (4.8 бөлімді қараңыз). Дифференциация синдромын тудыратын симптомдар немесе белгілер алғашқы пайда болған кезде IV кортикостероидтардың жоғары дозаларымен емдеуді және гемодинамикалық мониторингті қарастыру керек. Симптомдар жойылмайынша инъекциялық азацитидинді уақытша тоқтатуды қарастыру керек, ал егер қайта басталса, сақтық таныту ұсынылады.

*Контрацепция*

Ұрықтануға қабілеті бар еркектер мен әйелдер емделу кезінде де, сонымен қатар оны аяқтағаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

*Жүктілік*

Жүкті әйелдерде азацитидинді қолдану жөнінде жеткілікті көлемдегі деректер жоқ. Емдеуден пайда әрбір жеке жағдайда шарана үшін ықтималды қауіптен аспауы тиіс.

*Бала емізу*

Азацитидин/оның метаболиттері емшек сүтіне өтетіні белгісіз. Емшек еметін балалардағы ықтималды күрделі ЖДР ескере отырып, азацитидинмен емдеу көрсетілген әйелдер емшекпен емізуді тоқтатуы тиіс.

*Фертильділік*

Азацитидиннің адамның фертильділігіне әсері туралы деректер алынған жоқ. Еркектерде азацитидинмен емдеу аясында ұрықтандыруға жол бермеуге және емдеу кезеңінде, сонымен қатар оны аяқтағаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін қолдануға кеңес берген жөн. Емдеуді бастар алдында еркектер шәуһеттерін консервациялау мүмкіндігіне қатысты кеңес алғандары жөн.

*Көлік құралын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Азацитидин көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер етеді. Азацитидинмен емдеу аясында әлсіздіктің даму мүмкіндігін ескере отырып, көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу кезінде ерекше сақ болу керек.

**Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

Азацитидин Аккорд препаратымен емдеуді ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізу керек. Азацитидин Аккорд препаратын енгізер алдында құсуға қарсы препараттарды тағайындау қажет.

***Дозалау режимі***

Бастапқы гематологиялық көрсеткіштердің мәндеріне қарамай, барлық пациенттер үшін емдеудің алғашқы циклін жүргізген кезде Азацитидин Аккорд препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы дене бетіне шаққанда 75 мг/м2 құрайды. Препарат тері астына 7 күн бойы күн сайын, кейіннен 21 күндік үзіліс жасай отырып енгізіледі (28 күндік емдеу циклі).

Кем дегенде емдеудің 6 циклін жүргізу ұсынылады. Емдеу оның тиімділігі сақталып тұрғанға дейін немесе аурудың өршу симптомдары пайда болғанша жалғастырылады.

Пациенттерді бақылау барысында, емдеудің келесі курсын кейінге қалдыруды және препарат дозасын төмендетуді қажет етуі мүмкін қан көрсеткіштері тарапынан жауабына және уыттылықтың болуы мүмкін белгілеріне, атап айтқанда қан және бүйрек тарапынан ықтимал көріністеріне баға беріледі.

*Зертханалық тестілер*

Емдеуді бастағанға дейін және кезекті емдеу циклін бастар алдында бауырдың функциональді белсенділігін, қан плазмасындағы креатинин және бикарбонаттар концентрацияларын зерттеу нәтижелеріне баға беру қажет. Емдеуді бастағанға дейін және, ең кемінде, емдеудің әрбір циклі алдында емдеу тиімділігін және ықтимал уытты реакцияларды бақылау үшін қанға толық клиникалық талдау жасаған жөн.

*Гематологиялық уыттылық симптомдарын анықтау үшін дозаларды өзгерту*

Егер тромбоциттер саны ≤50,0 x 109/л дейін төмендесе және нейтрофилдердің абсолюттік саны (НАС) 1 x 109/л дейін және одан азға төмендесе, гематологиялық уыттылығы емдеудің осы циклі (надир) ішінде қан жасушалары санының ең жоғары төмендеуімен анықталады.

Қалпына келуі гематологиялық уыттылық байқалған жасушалық желі(лер)дегі жасушалар санының, кем дегенде, надир жиынтығына және жасушалардың бастапқы саны мен надир арасындағы айырмашылықтың жартысына жоғарылауы болып саналады (яғни қалпына келген кездегі жасушалар саны ≥ надир + (0,5 x [бастапқы зат – надир]).

*Бастапқы (Азацитидин Аккорд препаратымен емдеуді бастағанға дейін) лейкоциттер саны ≥ 3,0 х 109/л, нейтрофилдердің абсолюттік саны ≥ 1,5 x 109/л, тромбоциттер саны ≥ 75,0 x 109/ л көрсеткіштері төмендемеген пациенттер.*

Егер Азацитидин Аккорд препаратымен емдеу аясында осы пациенттерде гематологиялық уыттылық симптомдары пайда болса, препаратпен емдеудің келесі циклі тромбоциттер саны және нейтрофилдердің абсолюттік саны бастапқы мәндеріне дейін қалпына келгенше кейінге қалдырылады. Егер қалпына келу кезеңінің ұзақтығы 14 күннен аспаса, препарат дозасын өзгерту қажет емес.

Алайда, егер қан жасушаларының саны 14 күн ішінде қажетті деңгейге дейін артпаса, препарат дозасы төменде кестеде берілген нұсқауларға сәйкес төмендетілуі тиіс. Дозаны өзгерткеннен кейін емдеу циклінің ұзақтығы 28 күнге дейін қалпына келуі тиіс.

|  |  |
| --- | --- |
| Қан жасушаларының саны (надир) | Егер қан жасушалар санының қалпына келуі\* 14 күннен көпті қажет етсе, келесі циклдегі бастапқы дозаның %-ы |
| Нейтрофилдердің абсолюттік саны, НАС (x 109/л) | Тромбоциттер (x 109/л) |
| ≤1,0  | ≤50,0  | 50% |
| >1,0  | >50,0  | 100% |

\* қалпына келген кездегі жасушалар саны = саны ≥ надир + (0,5 x [бастапқы саны – надир])

*Бастапқы (Азацитидин Аккорд препаратымен емдеуді бастағанға дейін) лейкоциттер саны <3,0 х 109/л, нейтрофилдердің абсолюттік саны <1,5 x 109/л, тромбоциттер саны <75,0 x 109/ л көрсеткіштері төмендеген пациенттер.*

Егер Азацитидин Аккорд препаратымен емдеудің келесі циклі алдында лейкоциттер санының және нейтрофилдердің немесе тромбоциттердің абсолюттік санының бастапқы мәндерден 50% азыраққа немесе оған теңге, немесе 50%-дан көбірекке төмендеуі байқалса, бірақ кез келген жасушалық өскіннің дифференциациясында жақсару бар болса, Азацитидин Аккорд препаратын енгізу сызбасы және оның дозасы өзгермеуі тиіс.

Қан жасушаларының саны бастапқы мәндерінен 50%-дан көбірекке төмендеген, жасушалық өскіннің дифференциациясында жақсару белгілері жоқ пациенттерге Азацитидин Аккорд препаратымен емдеудің келесі циклі нейтрофилдер мен тромбоциттердің абсолюттік сандары қалпына келгенше кейінге қалдырылуы тиіс. Егер қалпына келуге кететін уақыт 14 күннен көп болмаса, Азацитидин Аккорд препаратының дозасын түзету қажет емес. Егер 14 күн ішінде қалпына келмесе, сүйек кемігінің жасушалық қанығуына баға беру қажет. Жасушалық қанығу көрсеткіші >50% болса, препарат доасын өзгерту қажет емес. Егер сүйек кемігінің жасушалық қанығуы ≤50% болса, емдеу кейінге қалдырылуы тиіс, ал доза төменде кестеде берілген нұсқауларға сәйкес төмендетілуі тиіс:

|  |  |
| --- | --- |
| Сүйек кемігінің жасушалық қанығуы | Егер қан жасушалары санының қалпына келуі\* 14 күннен көпті қажет етсе, келесі циклдегі бастапқы дозаның %-ы  |
|  | Қалпына келуі\*≤21 күн | Қалпына келуі\*>21 күн |
| 15-50% | 100% | 50% |
| <15% | 100% | 33% |

\* қалпына келген кездегі жасушалар саны = саны ≥ надир + (0,5 x [бастапқы саны – надир])

Дозаны өзгерткеннен кейін емдеу циклінің ұзақтығы 28 күнге дейін қалпына келуі тиіс.

***Жеке дозаны есептеу***

Дене беткейі ауданына (ДБА) байланысты жалпы доза мынадай түрде есептелуі мүмкін: Жалпы доза (мг) = Доза (мг/м2) х ДБА (м2)

Төменде келтірілген кесте 1,8 м2 –ге тең ДБА орташа мәні негізінде азацитидин жеке дозасын қалай есептеу керектігіне мысал ретінде ғана берілген.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Доза мг/м2*(ұсынылған бастапқы дозадан %-бен)* | ДБА мәні негізіндегі жалпы доза 1,8 м2 | Құтылардың қажетті саны | Сұйылтылған суспензияның жалпы қажетті көлемі  |
| 75 мг/м2 (100%) | 135 мг | 2 құты | 5,4 мл |
| 37,5 мг/м2 (50%) | 67,5 мг | 1 құты | 2,7 мл |
| 25 мг/м2 (33%) | 45 мг | 1 құты  | 1,8 мл |

***Пациенттердің ерекше топтары***

*Балалар*

Азацитидин Аккорд препаратын 18 жасқа дейінгі балаларға қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі қазіргі уақытта анықталмаған.

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерге арнайы дозалау режимі қажет емес. Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының бұзылуы жоғары болатындықтан, емдеу кезінде бүйрек функциясына мониторинг жүргізу ұсынылады.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге жағымсыз құбылыстарды дер кезінде анықтау үшін мұқият мониторинг жүргізілуі тиіс. Пациенттердің осы санатында препараттың бастапқы дозасын өзгерту қажет емес. Дозаны кейіннен түрлендіру қанды зерттеу нәтижелеріне байланысты болады. Бауырдың жайылған қатерлі ісіктері бар пациенттерде Азацитидин Аккорд препаратын қолдануға болмайды.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде азацитидиннің бастапқы дозасын өзгерту қажет емес. Қан сарысуында бикарбонаттар концентрациясы 20 ммоль/л-ден азға түсініксіз төмендесе, емдеудің келесі циклі үшін препарат дозасы 50%-ға азайтылуы тиіс. Қан сарысуындағы креатинин концентрациясы немесе қандағы мочевина азотының концентрациясы бастапқы мәндерінен 2 есе немесе одан көбірекке түсініксіз жоғарыласа немесе жоғары қалып шегінен жоғары болса, емдеудің келесі циклі осы параметрлері қалыпты немесе бастапқы мәніне дейін қалпына келгенше кейінге қалдырылуы тиіс, ал препарат дозасы келесі циклде 50%-ға төмендетілуі тиіс.

**Енгізу әдісі мен жолы**

Азацитидин Аккорд препаратының қалпына келтірілген суспензиясы тері астына (инені 45-90° бұрышпен енгізеді) иық, сан немесе іш аймағына 25 калибрлі иненің көмегімен енгізіледі.

4 мл-ден артық дозаларды екі түрлі аумаққа енгізу керек.

Инъекция орындарын кезектестіру керек. Кезекті инъекцияға арналған орын алдыңғы инъекциядан кемінде 2,5 см алыс болуы тиіс.

Препаратты терінің зақымдалған, гиперемияланған, қатайған бөліктеріне немесе ауыратын бөліктеріне енгізуге болмайды.

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

Сұйылтқаннан кейін суспензияны сүзуге болмайды.

***Ерітіндіні дайындау және инъекция жүргізу бойынша нұсқаулар***

*Препаратты қолданған кездегі қауіпсіздік техникасына қатысты нұсқаулар*

Азацитидин Аккорд препараты – цитоуытты дәрілік зат, басқа да уытты заттардағы сияқты азацитидин суспензиясын қолданғанда және дайындағанда сақ болу қажет. Қолдану және утилизациялау бойынша ісікке қарсы препараттарға арналған жергілікті қағидаларды орындау қажет.

Азацитидиннің қалпына келтірілген ерітіндісін теріге тигізіп алған жағдайда оны дереу сабындап, сумен мұқият жуған жөн. Шырышты қабықтарға тигізіп алған жағдайда – оларды сумен мұқият шаю керек.

*Қалпына келтірілген ерітіндіні дайындау*

Азацитидин Аккорд препаратын инъекцияға арналған сумен сұйылту қажет. Қалпына келген препараттың, егер оны инъекцияға арналған салқын (2-ден 8°C-ге дейінгі) сумен сұйылтса, сақтау мерзімін арттыруға болады. Қалпына келген препаратты сақтау жөніндегі нақты ақпарат төменде берілген.

1. Дайындау: ішінде азацитидині бар құты(лар), инъекцияға арналған су бар құты, стерильді емес хирургиялық қолғаптар, спиртті сүрткілер, инесі бар инъекцияға арналған 5 мл-лік шприц.
2. Шприцке инъекцияға арналған 4 мл суды құйып алып, онда ауа көпіршіктерінің жоқтығына көз жеткізу керек.
3. Ішінде инъекцияға арналған 4 мл суы бар шприцтің инесін азацитидин құтысының резеңке тығынына шаншып кіргізу керек және инъекцияға арналған суды құтыға құю керек.
4. Шприц пен инені шығарып алғаннан кейін, ішінде біркелкі бұлыңғыр суспензия алынғанша құтыны қатты сілкілеу керек. Сұйылтқаннан кейін әрбір мл суспензияда 25 мг азацитидин (100 мг/4 мл) болады. Қалпына келген препарат ішінде ірі бөлшектері жоқ, біркелкі бұлыңғыр суспензия болуы тиіс. Егер препаратта ірі бөлшектер немесе ұйынды бар болса, оны пайдалануға болмайды. Қалпына келгеннен кейін суспензияны сүзбеу керек, өйткені бұл белсенді заттың жойылуына әкелуі мүмкін. Кейбір адаптерлердің, инелердің және жабық жүйелердің қондырғы сүзгілермен жабдықталғанын ескерген жөн. Мұндай жүйелер қалпына келген препаратты енгізу үшін пайдаланылмауы тиіс.
5. Резеңке түтікті сүрту және құтыға инесі бар шприцті орналастыру керек. Содан кейін құтыны түбін жоғары қарата төңкеріп, иненің ұшының сұйықтық деңгейінен төмен тұрғанына көз жеткізу керек. Шприцтің поршенін кейін қарай ақырын тартады және, шприцте ауа көпіршіктерінің жоқтығына көз жеткізе отырып, дәл дозаны алу үшін қажетті препарат мөлшерін құйып алады. Құтыдан инесі бар шприцті шығарып алып, инесін тастайды.
6. Шприцке тері астына инъекцияға арналған жаңа инені мықтап бекітеді (25 калибрлік ине ұсынылады). Инъекция аймағында жергілікті реакциялардың даму жиілігін төмендету үшін, инені инъекция алдында тазартпаған жөн.
7. Егер бір құтыдан көбіректі енгізу қажет болса, суспензия әзірлеудің жоғарыда көрсетілген барлық кезеңдерін қайтадан жасау керек. Қажетті дозаны алу үшін ішінде препараты бар бір құтыдан көбірек керек болған жағдайларда доза тең екі бөлікке бөлінуі тиіс (мысалы, егер 150 мг доза = 6 мл болса, онда әрқайсысына 3 мл 2 шприцтен алады). Құтының жақтауында және инеде препараттың бөлігі қалып қоятын болғандықтан, құтыдан суспензияны толық көлемде құйып алу мүмкін емес.

Тура енгізер алдында шприцтің ішіндегісін суспензия күйіне қайтадан ауыстыру қажет. Енгізер алдында шприцті 20-25°C температураға жеткізу керек (бірақ 30 минуттан асырмай ұстау керек). Егер суспензияны енгізуге дейінгі уақыт 30 минуттан асып кетсе, әзірленген доза жойылуы тиіс. Препараттың жаңа дозасын дайындау керек. Препаратты қайтадан суспензиялау үшін шприцті алақандардың арасында салып, ақ түсті біркелкі суспензия түзілгенше, қарқынмен домалатыңыз. Суспензияда ірі бөлшектер немесе ұйындылар бар болған жағдайда қалпына келтірілген препаратты жойған жөн.

Бұл дәрілік препаратты осы бөлімде атап көрсетілгендерден басқа препараттармен араластыруға болмайды.

Барлық қалған дәрілік препаратты және оның қалдықтарын белгіленген тәртіппен утилизациялау керек.

***Артық дозаланған жағдайда қабылдануы тиіс шаралар***

Клиникалық зерттеулер барысында азацитидин артық дозаланған бір жағдай жөнінде мәлімделді. Препаратты 290 мг/м2 дозада вена ішіне бір реттік енгізуден кейін пациентте диарея, жүректің айнуы және құсу байқалды, бұл ұсынылған бастапқы дозадан 4 есе дерлік артық болды. Артық дозаланған кезде қанның тиісті көрсеткіштеріне мониторинг жүргізу және, қажет болғанда, демеуші симптоматикалық ем жүргізу ұсынылады.

Артық дозаланған жағдайда азацитидинге спецификалық антидот жоқ.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінен кеңес алуға жүгіну бойынша ұсынымдар***

Бұл препаратты қолдану жөнінде қандай да бір қосымша сұрақтар пайда болған жағдайда, емдеуші дәрігерге жүгініңіз.

**ДП стандартты қолданған кезде байқалатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдауға тиісті шаралар**

*Қауіпсіздік профилінің түйіндемесі*

*МДС, СММЛ және ЖМЛ бар ересек пациенттер (сүйек кемігінде 20-30% бласт)*

Азацитидин Аккорд препаратын қолданумен байланысты ықтимал немесе болуы мүмкін жағымсыз реакциялар пациенттердің 97%-да байқалды.

Негізгі тіркелетін (AZA PHGL 2003CL001) зерттеулерде тіркелген, сондай-ақ қосымша (CALGB 9221 және CALGB 8921) зерттеулерде өте жиі күрделі жағымсыз реакцияларға фебрильді нейтропения (8,0%) және анемия (2,3%) жатады.

Осы 3 зерттеудегі басқа да ауыр жағымсыз реакциялар өзіне нейтропения аясындағы сепсисті (0,8%), пневмонияны (2,5%) (кейбір жағдайларда – өліммен аяқталған), тромбоцитопенияны (3,5%), аса жоғары сезімталдық реакциясын (0,25%) және қан кетулерді (мысалы, миға қан құйылу [0,5%], асқазан-ішектік қан кетуді [0,8%] және бассүйекішілік қан кетуді [0,5%]) қамтыды.

Азацитидинмен емдеген кезде өте жиі кездесетін жағымсыз реакциялар, тромбоцитопенияны, нейтропенияны және лейкопенияны (әдетте ауырлығы 3-4 дәрежедегі) қоса, гематологиялық ракциялар (71,4%); жүректің айнуын және құсуды (әдетте ауырлығы 1-2 дәрежедегі) қоса, асқазан-ішектік асқынулар (60,6%), немесе енгізген жердегі реакциялар (77,1%, әдетте ауырлығы 1-2 дәрежедегі).

*ЖМЛ және сүйек кемігінде > 30% бласт бар, 65 жастағы және одан үлкен пациенттер*

Азацитидин қабылдаған пациенттер тобында клиникалық AZA-AML-001 зерттеулер аясында тіркелген өте жиі (≥10%) күрделі ЖДР-ге фебрильді нейтропения (25 %), пневмония (20,3 %) және пирексия (10,6 %) жатқызылды. Осы пациенттерде мыналар аз жиілікпен кездесті: сепсис (5,1%), анемия (4,2%), нейтропениялық сепсис (3,0%), несеп шығару жолдарының инфекциялары (3,0%), тромбоцитопения (2,5%), нейтропения (2,1%), теріасты шелінің қабынуы (2,1%), бас айналу (2,1%) және ентігу (2,1%).

Пациенттердің осы тобында ≥ 30% жиілікпен кездескен күрделі ЖДР ішінде (ауырлығы әдетте 1-2 дәрежедегі), іш қатуды (41,9 %), жүректің айнуын (39,8 %) және диареяны (36,9 %) қоса, АІЖ тарапынан бұзылулар; жалпы бұзылулар және пирексияны қоса, (37,7%, (әдетте ауырлығы 1-2 дәрежедегі) енгізген жердегі реакциялар, және фебрильді нейтропенияны (32,2%), және нейтропенияны (30,1%) қоса, (әдетте ауырлығы 3-4 дәрежедегі) гематологиялық бұзылулар байқалды.

*Жағымсыз реакциялар тізімі*

Төменде негізгі клиникалық және постмаркетингтік зерттеулерде МДС және ЖМЛ бар пациенттерде байқалған, азацитидинмен емдеумен байланысты жағымсыз реакциялар берілген.

**Азацитидинмен емдеу аясында МДС және жедел миелоидты лейкозы бар пациенттерде тіркелген ЖДР (клиникалық зерттеулер барысында және тіркеуден кейінгі кезеңдегі).**

*Өте жиі*

- пневмония\* (бактериялық, вирустық және зеңдікті қоса), назофарингит.

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

**-** анорексия, тәбеттің төмендеуі, гипокалиемия.

- ұйқысыздық.

- бас айналу, бас ауыруы.

- ентігу, мұрыннан қан кету.

- диарея, құсу, іш қату, жүрек айнуы, іштің ауыруы (эпигастрий аумағында және іште жайсыздық сезімін қоса).

- петехия, қышыну (жайылғанды қоса),бөртпе, экхимоздар.

- артралгия, сүйек-бұлшықеттің ауыруы (арқаның, сүйектердің және аяқ-қолдың ауыруын қоса).

- пирексия\*, қатты қажу, астения, кеуденің ауыруы, енгізген жердің қызаруы, енгізген жердің ауырсынуы (нақтыланбаған).

*Жиі*

- сепсис\* (бактериялық, вирустық және зеңдікті қоса), нейтропения аясында сепсис\*, тыныс алу жолдарының инфекциялары (тыныс алу жолдарының жоғарғы бөліктері және бронхит), несеп шығару жолдарының инфекциялары, теріасты шелінің қабынуы, дивертикулит, ауыз қуысының шырышты қабығының зеңдік зақымдануы, синусит, фарингит, ринит, қарапайым герпес, тері инфекциялары.

- панцитопения\*, сүйек кемігінің жеткіліксіздігі.

- дегидратация.

- сананың шатасуы, үрейлену.

- бассүйекішілік қан кету\*, естен тану, ұйқышылдық, летаргия.

- көзішілік қан кету, конъюнктиваға қан құйылу.

- перикард қуысындағы жалқық.

- артериялық қысымның төмендеуі\*, артериялық қысымның жоғарылауы, ортостаздық гипотензия, гематомалар.

- плевралық жалқық, дене жүктемесі кезіндегі ентігу, көмейдің және жұтқыншақтың ауыруы.

- асқазан-ішектік қан кету\* (ауыз қуысындағы қан кетуді қоса), геморроидальді қан кету, стоматит, қызылиектің қанағыштығы, диспепсия.

- пурпура, алопеция, есекжем, эритема, теңбілді бөртпе.

- бұлшықет түйілулері, миалгия.

- бүйрек жеткіліксіздігі\*, гематурия, креатинин деңгейінің жоғарылауы.

- қан құйылу, гематома, қатаю, бөртпе, қышыну, қабыну, тері түсінің өзгеруі, түйіндердің түзілуі және қанағыштық (инъекция орнында), дімкәстану, қалтырау, катетер орнатқан жердің қанағыштығы.

- дене салмағының төмендеуі.

*Жиі емес*

- аса жоғары сезімталдық реакциялары.

- перикардит.

- бауыр жеткіліксіздігі\*, үдемелі бауыр комасы.

- жедел фебрильді нейтрофильді дерматоз, гангрена тәрізді пиодермия.

- бүйректік өзекшелік ацидоз.

*Сирек*

- ісік лизисі синдромы.

- интерстициальді өкпе ауруы.

- инъекция орнындағы некроз.

*Жиілігі анықталмаған*

- некроздаушы фасциит\*

- дифференциация синдромы

\*- сирек өліммен қатар жүрді.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

*Гематологиялық ЖДР*

Азацитидинді қолданумен байланысты едәуір жиі (≥ 10%) байқалған жағымсыз гематологиялық реакциялар анемия, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильді нейтропения және лейкопения болып табылды және әдетте ауырлығы 3 немесе 4 дәрежелі болды. Осы реакциялардың пайда болуының өте үлкен қаупі емдеудің алғашқы екі циклі кезінде білінеді, содан кейін олар гематологиялық көрсеткіштері қалпына келген пациенттерде аз жиілікте туындайды.

Гематологиялық реакциялардың көпшілігі қанды толық талдауға ұдайы мониторинг жасағанда, емдеудің келесі циклін кейінге қалдырғанда, нейтропенияда антибиотиктерді және/немесе гранулоцитарлы колониястимуляциялайтын факторды (Г‑КСФ) және анемияда немесе қажетіне қарай тромбоцитопенияда гемотранфузияны профилактикалық тағайындағанда қайтады.

*Инфекциялар*

Миелосупрессия нейтропенияға және инфекцияның туындау қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Азацитидинмен емдеу аясында пациенттерде нейтропения және пневмония аясында сепсис сияқты, соның ішінде кейбір жағдайларда – өліммен аяқталатын күрделі жағымсыз реакциялар дамыды. Инфекциялар дамыған жағдайда бактерияларға қарсы ем және нейтропенияда гранулоцитарлы колониястимуляциялайтын фактор (Г‑КСФ) тағайындау қажет болады.

*Қан кету*

Азацитидинмен ем қабылдап жүрген пациенттерде қан кету, соның ішінде күрделі жағымсыз реакцияларға жататын, асқазан-ішектік және бассүйекішілік қан кетулер дамуы мүмкін.

Пациенттерде әсіресе бастапқыда немесе тромбоцитопенияны негізгі емдеу аясында дамитын қан кетуге мүмкіндік беретін белгілер мен симптомдарды бақылау қажет.

*Аса жоғары сезімталдық*

Азацитидинмен ем қабылдап жүрген пациенттерде күрделі санатқа жататын аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды. Анафилаксиялық реакциялар дамыған жағдайда азацитидинмен емдеу дереу тоқтатылуы және симптоматикалық ем тағайындалуы тиіс.

*Тері және теріасты шелмайы тарапынан жағымсыз реакциялар*

Тері және теріасты шелмайы тарапынан жағымсыз реакциялардың көпшілігі инъекция жасалған жерде білінді. Бұл реакциялар клиникалық зерттеулер барысында ешуақытта емдеуді тоқтатуға немесе азацитидин дозасын азайтуға әкелген жоқ. Реакциялардың көпшілігі емдеудің алғашқы екі циклі кезінде туындады, мұндайда емдеуді жалғастырған кезде олардың азаюына беталыс байқалды. Бөртпе, қабыну, қышыну, эритема және терінің зақымдануы сияқты жергілікті жағымсыз реакциялар антигистаминдік препараттармен, кортикостероидтармен және қабынуға қарсы стероидты емес препараттармен (ҚҚСП) қатар жүргізілетін ем тағайындауды қажет етуі мүмкін.

Бұл тері реакцияларын кейде инъекция жасалған жерде дамитын жұмсақ тін инфекцияларымен саралап жіктеу керек. Тіркеуден кейінгі кезеңде азацитидинді қолдану аясында, флегмонаны және сирек жағдайларда өліммен аяқталуға әкелетін некрозданатын фасциитті қоса, жұмсақ тін инфекциялары байқалды. Инфекциялық асқынуларды емдеу жөніндегі нұсқаулар жоғарыда «Инфекциялар» бөлімінде берілген.

*Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар*

Азацитидинмен емдеу аясында іш қату, диарея, жүректің айнуы және құсу өте жиі білінді. Бұл ЖДР симптоматикалық дәрілердің жәрдемімен басылды: жүректің айнуында және құсуда – құсуға қарсы, диареяда – диареяға қарсы, және іш қатуда – іш жүргізетін дәрілермен.

*Бүйрек функциясының бұзылулары*

Азацитинмен ем қабылдаған пациенттерде креатинин концентрациясының және гематурияның бүйрек-өзекшелік ацидозға және бүйрек жеткіліксіздігіне дейін, соның ішінде өліммен аяқталуға дейін жоғарылайтын әртүрлі жағдайларды қамтитын бүйрек функциясының бұзылулары байқалды.

*Бауыр функциясының бұзылулары*

Азацитидинмен емдеу аясында бауырдың жайылған метастаздық зақымданулары бар пациенттерде бауыр функциясы жеткіліксіздігінің және өліммен аяқталатын үдемелі бауыр комасының даму жағдайлары білінді.

*Жүрек-қантамыр ЖДР*

Анамнезінде жүрек-қантамыр аурулары немесе өкпе аурулары бар пациенттерді клиникалық зерттеу барысында алынған деректер жағымсыз жүрек-қантамырлық құбылыстар жиілігінің азацитидинмен ем қабылдаған, алғаш ЖМЛ диагностикаланған пациенттерде едәуір жоғары болатындығын көрсетті.

*Егде жастағы пациенттер*

≥85 жастағы пациенттер үшін азацитидинді қолданудың қауіпсіздігі жөніндегі деректер шектеулі (AZA-AML-001 зерттеуіне ≥85 жастағы 14 пациент [5,9 %] қатысты).

**Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаны қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей жүгіну қажет**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**Қосымша мәліметтер**

***Дәрілік препараттың құрамы***

1 құтының ішінде

*белсенді зат -* 100,0 мгазацитидин,

*қосымша зат* - 100,0 мг маннитол.

***Сыртқы түрінің иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Лиофилизацияланған ұнтақ немесе ақ түсті масса

*Қалпына келтірілген препарат –* агломераттары жоқ, ақ түсті біртекті бұлыңғыр суспензия.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

Препарат сыйымдылығы 30 мл, сұр түсті резеңке тығынмен тығындалған, ақ түсті flip-off типті қалпақшасы бар алюминий орағышпен қаусырылған, мөлдір түссіз шыныдан (I типті) жасалған құтыға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Алғашқы ашылуын бақылау үшін әрбір қорапша голограммасы бар стикермен жабылған.

**Сақтау мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

*Қалпына келтірілген ерітіндіні дайындағаннан кейін*

Азацитидин препаратын инъекцияға арналған салқындатылмаған сумен сұйылтқанда, сұйылтылған дәрілік препарат 25°С температурада 45 минут бойы және 2-ден 8°С-ге дейінгі температурада 8 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты күйінде қалады. Сұйылтылған препаратты сақтау мерзімі тоңазытқышта (2-ден 8°С-ге дейінгі температурада) сақталған, инъекцияға арналған сумен сұйылту жолымен ұзартылуы мүмкін. Азацитидин препаратын инъекцияға арналған алдын ала салқындатылған (2-ден 8°С-ге дейінгі) сумен сұйылтқанда дәрілік зат 2-ден 8°С-ге дейінгі температурада 22 сағат бойы химиялық және физикалық тұрғыдан тұрақты күйінде қалады.

Микробиологиялық көзқарас тұрғысынан, сұйылтылған өнімді дереу пайдаланған жөн. Егер препаратты бірден пайдаланбаса, сақтау мерзімі мен сақтау шарттары пайдаланушының жауапкершілігінде болады, бірақ кез келген жағдайда инъекцияға арналған салқындатылмаған сумен сұйылтылған препаратты 2-ден +8°С-ге дейінгі температурада 8 сағаттан асырмай немесе инъекцияға арналған салқындатылған (2-ден 8°С-ге дейінгі) сумен сұйылтқанда 22 сағаттан асырмай сақтау керек.

***Сақтау шарттары***

25 ºС-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы.

**Өндіруші туралы мәлімет**

Intas Pharmaceuticals Limited

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

телефон: + 91 2717-661298

электронды пошта: Birendra\_Singh@intaspharma.com

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

7 Tasmowa st., Warsaw, 02-677, Польша

телефон/факс: +48 22 577 28 00

электронды поштасы: ra\_query@accord-healthcare.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)**

«Saa Pharma» ЖШС,

050010, Алматы қ., Достық д‑лы, 38, № 705 кеңсе, KDC Бизнес орталығы,

Телефон: +7 (727) 345 10 12

Электронды пошта: info@saapharma.kz