ЛСР-003474/10 от 31.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВАЙДАЗА® (VIDAZA®)

Регистрационный номер: ЛСР-003474/10

Торговое наименование: Вайдаза®

Международное непатентованное или группировочное наименование: азацитидин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: азацитидин 100,0 мг;

вспомогательное вещество: маннитол 100,0 мг

Описание

Белый лиофилизированный порошок или пористая масса.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, аналог пиримидина

Код АТХ: L01BC07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Противоопухолевое действие азацитидина обусловлено разнообразными механизмами, включая цитотоксичность в отношении патологически измененных гематопоэтических клеток костного мозга и гипометилирование ДНК. Механизмы, участвующие в реализации цитотоксического действия азацитидина, включают ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка, инкорпорацию препарата в ДНК и РНК, а также активацию путей повреждения ДНК. Непролиферирующие клетки практически нечувствительны к азацитидину. Инкорпорация азацитидина в ДНК приводит к инактивации метилтрансферазы ДНК, в результате чего происходит гипометилирование ДНК. Гипометилирование ДНК в аберрантно метилированных генах, присутствующее и в регуляторном цикле нормальных клеток, их дифференциации и клеточной смерти, может вызывать ре-экспрессию гена и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

восстановление свойств подавления опухолевого роста у самих раковых клеток. Клиническая значимость механизма гипометилирования ДНК в сравнении с цитотоксическим и другими эффектами азацитидина еще не установлена.

Доклинические данные о безопасности

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

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

После однократного подкожного введения в дозе 75 мг/м^2 азацитидин быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации (C_{max}) 750±403 нг/мл через 0,5 часа после введения (первая точка забора образца). Абсолютная биодоступность азацитидина при подкожном введении составляет 89 % по отношению к данному показателю при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

внутривенном введении (однократная доза 75 мг/м^2) на основании результатов определения площади под кривой «концентрация-время» (AUC). При подкожном введении азацитидина в дозах от 25 до 100 мг/м^2 AUC и C_{max} изменялись практически пропорционально.

Распределение

После внутривенного введения среднее значение объема распределения составило 76±26 л, а системный клиренс 147±47 л/час.

Метаболизм

Результаты исследования *in vitro* показали, что в метаболизме азацитидина не участвуют изоферменты системы цитохрома P450, UDP-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза и глютатионтрансфераза.

Азацитидин метаболизируется путем спонтанного гидролиза и дезаминирования, которое индуцируется цитидиндезаминазой. При проведении исследования на S9 фракциях печени метаболиты азацитидина формировались независимо от НАДФН, следовательно, метаболизм азацитидина не опосредуется изоферментами цитохрома P450. Результаты исследования азацитидина *in vitro* на культивированных гепатоцитах человека показали, что в концентрациях от 1,0 до 100 мкМ (т.е. примерно в 30 раз выше концентраций, достигаемых в клинических условиях) азацитидин не индуцировал CYP1A2, 2C19 или 3A4 или 3A5. В исследованиях, определяющих ингибирующее действие азацитидина на ряд изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4), препарат в концентрациях до 100 мкМ не ингибировал активность этих ферментов. Таким образом, маловероятно, что азацитидин в концентрациях, достигаемых в клинических условиях, оказывал индуцирующее или ингибирующее действие на ферменты цитохрома CYP.

Выведение

Азацитидин быстро выводится из организма, после подкожного введения его период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 41±8 мин. После подкожного введения азацитидина в дозе 75 мг/м^2 1 раз в день в течение 7 дней не наблюдалось его аккумуляции. Большая часть азацитидина (50-85 %) и/или его метаболитов выводится почками. После внутривенного и подкожного введения ^{14}C-азацитидина в моче определялось 85 и 50 % введенных радиоизотопов, соответственно. Через кишечник выводится <1 % препарата.

Особые группы пациентов

Влияние нарушения функции печени (см. «Способ применения и дозы»), а также возраста, пола или расы на фармакокинетические параметры азацитидина не изучалось.

Дети и подростки

В исследовании AZA-JMML-001 фармакокинетический анализ был проведен у 10 детей с миелодиспластическим синдромом (МДС) и 18 детей с ювенильным миеломоноцитарным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

лейкозом (ЮММЛ) на 7 день первого цикла терапии. Медиана (диапазон) возраста пациентов с МДС и ЮММЛ составила 13,3 (1,9-15) лет и 2,1 (0,2-6,9) года, соответственно. После внутривенного введения в дозе 75 мг/м^2 препарат Вайдаза® быстро (в течение 0,083 часа) достигал C_{max} как у детей с МДС, так и у детей с ЮММЛ. Средние геометрические значения C_{max} составили 1797,5 и 1066,3 нг/мл, а средние геометрические значения $AUC_{0-\infty}$ – 606,9 и 240,2 нг·ч/мл у пациентов с МДС и ЮММЛ, соответственно. Средние геометрические значения объема распределения составили 103,9 и 61,1 л у пациентов с МДС и ЮММЛ, соответственно. Общая экспозиция препарата Вайдаза® в плазме крови, по-видимому, была выше у пациентов с МДС, при этом отмечалась умеренная или высокая межиндивидуальная вариабельность значений AUC и C_{max}.

Средние геометрические значения $t_{1/2}$ составили 0,4 и 0,3 часа, а средние геометрические значения клиренса – 166,4 и 148,3 л/ч у пациентов с МДС и ЮММЛ, соответственно.

Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследования AZA-JMML-001, объединили и сопоставили с таковыми, полученными у 6 взрослых пациентов с МДС, которым внутривенно вводили препарат Вайдаза® в дозе 75 мг/м^2 в рамках исследования AZA-2002-BA-002. После внутривенного введения препарата Вайдаза® средние значения C_{max} и AUC_{0-t} были схожими у взрослых пациентов и детей (2750 нг/мл по сравнению с 2841 нг/мл и 1025 нг·ч/мл по сравнению с 882,1 нг·ч/мл, соответственно).

В исследовании AZA-AML-004 фармакокинетический анализ был выполнен у 6 из 7 детей хотя бы с одной измеряемой концентрацией препарата после введения дозы. Медиана (диапазон) возраста пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) составила 6,7 (2-12) лет.

После многократного введения препарата в дозе 100 мг/м^2 геометрические средние значения C_{max} и AUC_{0-tau} на 7 день первого цикла терапии составили 1557 нг/мл и 899,6 нг·ч/мл, соответственно, при этом наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность значений (CV, %: 201,6 % и 87,8 %, соответственно). Азацитидин быстро достигал C_{max} (медиана времени: 0,090 часа с момента внутривенного введения препарата), после чего концентрация снижалась при среднем геометрическом значении $t_{1/2}$ 0,380 часа. Средние геометрические значения клиренса и объема распределения составили 127,2 л/ч и 70,2 л, соответственно.

Экспозиция азацитидина, наблюдавшаяся у детей с ОМЛ при молекулярном рецидиве после первой полной ремиссии, была сопоставима с таковой, определенной на основании объединенных данных 10 детей с МДС и 18 детей с ЮММЛ, а также с экспозицией азацитидина у взрослых пациентов с МДС.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Почечная недостаточность

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

Показания к применению

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

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к азацитидину или другим компонентам препарата;
- распространенные злокачественные опухоли печени;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями легких, с нарушениями функции почек и печени.

Вайдаза® может вызвать серьезную иммунную реакцию, называемую синдромом дифференциации (см. «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста / контрацепция у мужчин и женщин

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после его окончания. Мужчинам следует рекомендовать избегать зачатия детей на фоне терапии азацитидином и применять надежные методы контрацепции как в период лечения, так и в течение 3 месяцев после его завершения.

Беременность

Недостаточно данных о применении азацитидина у беременных. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность (см. «Фармакодинамика»). Потенциальный риск для человека не известен.

Период грудного вскармливания

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. В исследованиях на животных показана способность азацитидина снижать репродуктивную функцию у самцов (см. «Фармакодинамика»).

Перед началом лечения мужчинам следует проконсультироваться относительно возможности консервации спермы.

Способ применения и дозы

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

Способ применения

Восстановленная суспензия препарата Вайдаза® вводится подкожно в область плеча, бедра или живота. Места инъекции должны чередоваться. Место для очередной инъекции должно находиться более чем на 2,5 см от предыдущего. Препарат не должен вводиться в поврежденные, гиперемированные, уплотненные или болезненные участки кожи (в том числе в участки кожи с кровоизлияниями).

После восстановления суспензию не следует фильтровать. Подробные инструкции по восстановлению и введению препарата Вайдаза® даны ниже (см. «Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекции»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Дозировка

Рекомендуемая начальная доза препарата Вайдаза® при проведении первого цикла терапии для всех пациентов, независимо от значений исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м^2 поверхности тела. Препарат вводится ежедневно в течение 7 дней с последующим перерывом в 21 день (28-дневный терапевтический цикл).

Должно быть проведено не менее 6 терапевтических циклов. Лечение продолжают 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 (см. «Особые указания»), которые могут потребовать отсрочки следующего курса лечения или снижения дозы препарата.

Инъекционный азацитидин не следует использовать как взаимозаменяемый пероральному азацитидину. Дозы, рекомендации по применению различаются для пероральных и инъекционных препаратов. При приеме проверяйте название, дозировку и способ применения препарата.

Лабораторные тесты

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

Изменение дозы при выявлении симптомов гематологической токсичности

Гематологической токсичностью считается максимальное снижение количества клеток (надир) в течение данного цикла лечения, если количество тромбоцитов снижается до 50,0 x 10^9/л и ниже и/или абсолютное число нейтрофилов (АЧН) снижается до 1 x 10^9/л и ниже.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Пациенты, с исходными (до начала терапии препаратом Вайдаза®) показателями количества лейкоцитов ≥3,0 х 10^9/л, абсолютного числа нейтрофилов ≥1,5 х 10^9/л, количества тромбоцитов ≥75,0 х 10^9/л.

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

Минимальное количество клеток крови в течение одного цикла терапии		Доза для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней (%)
АЧН (х 10^9/л)	Количество тромбоцитов (х 10^9/л)	
≤1,0	≤50,0	50%
>1,0	>50,0	100%

**Восстановление = количество (к-во) ≥ надир + (0,5 х [Исходное к-во – надир])*

Пациенты с исходными (до начала терапии препаратом Вайдаза®) показателями количества лейкоцитов <3,0 х 10^9/л, абсолютного числа нейтрофилов <1,5 х 10^9/л, количества тромбоцитов <75,0 х 10^9/л.

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

Пациентам, у которых количество клеток крови не превысило 50% порога от исходного уровня при отсутствии признаков улучшения дифференцировки клеточных ростков, очередной курс лечения препаратом Вайдаза® должен быть отсрочен до восстановления абсолютного количества нейтрофилов и тромбоцитов. Если восстановительный процесс занял не более 14 дней, изменение дозы препарата Вайдаза® не требуется. Если количество клеток крови не достигло желаемого уровня в течение 14 дней, необходимо определение клеточного насыщения костного мозга. При показателе клеточного насыщения >50 % не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

требуется изменение дозы препарата. Если клеточная насыщенность костного мозга ≤50 %, введение препарата Вайдаза® должно быть отложено, а доза уменьшена согласно приведенным в таблице рекомендациям:

Клеточное насыщение костного мозга	Доза для следующего цикла, если восстановление* количества клеток крови потребовало больше 14 дней (%)	
	Восстановление* ≤21 день	Восстановление* >21 день
15-50%	100%	50%
<15%	100%	33%

**Восстановление = количество (к-во) ≥ надир + (0,5 x [Исходное к-во – надир])*

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

Расчет индивидуальной дозы:

Общую дозу с учетом площади поверхности тела (ППТ) можно рассчитать следующим образом:

общая доза (мг) = доза (мг/м^2) x ППТ (м^2)

Пример расчета индивидуальной дозы азацитидина представлен в таблице ниже:

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Применение у пациентов с нарушениями функций почек

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

Применение у пациентов с нарушениями функций печени

Специальных исследований у пациентов с нарушениями функций печени не проводилось (см. «Особые указания»). Состояние пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует тщательно мониторировать для своевременного выявления НЛР. Данной категории пациентов не требуется изменять начальную дозу препарата. Последующее изменение дозы будет зависеть от результатов исследования крови. Противопоказано применение препарата Вайдаза® у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. «Противопоказания» и «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам не требуется специального режима дозирования.

Поскольку у пожилых пациентов вероятность нарушения функции почек выше, во время лечения рекомендуется мониторировать функцию почек.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Вайдаза® у детей в возрасте 0-17 лет в настоящее время не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные приведены в разделах «Фармакокинетика» и «Побочное действие», однако рекомендации относительно доз отсутствуют.

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инъекции

Препарат Вайдаза® – это цитотоксический лекарственный препарат, с которым, как и с другими токсическими веществами, следует обращаться с осторожностью. Любой неиспользованный или расходный материал должен быть утилизирован согласно локальным требованиям.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Приготовление восстановленной суспензии

Препарат Вайдаза® необходимо восстанавливать водой для инъекций. Срок хранения восстановленной суспензии препарата можно увеличить путем восстановления охлажденной (от 2 до 8 °С) водой для инъекций. Подробная информация о хранении восстановленного препарата представлена ниже (см. «После восстановления»).

1. Готовят следующие материалы:
   флакон(ы) азацитидина; флакон(ы) воды для инъекций; нестерильные хирургические перчатки; салфетки, смоченные спиртом; шприц(ы) объемом 5 мл и иглу(ы).
2. Набирают шприцом 4 мл воды для инъекции, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце.
3. Протыкают иглой шприца, содержащего 4 мл воды для инъекций, резиновую пробку флакона азацитидина и вводят воду для инъекций во флакон.
4. После добавления во флакон воды для инъекций и удаления иглы флакон энергично встряхивают до получения однородной суспензии белого цвета. После восстановления 1 мл суспензии содержит 25 мг азацитидина (100 мг/4 мл). Восстановленный препарат – это однородная суспензия белого цвета без агломератов. Не следует использовать препарат, содержащий крупные частицы или агломераты. После восстановления не следует фильтровать суспензию, так как это может удалить действующее вещество. Необходимо учесть, что некоторые адаптеры, иглы и закрытые системы снабжены фильтрами, поэтому, такие системы не должны быть использованы для введения лекарственного препарата после восстановления.
5. Протирают резиновую пробку флакона и вставляют в нее новый шприц с иглой. Затем переворачивают флакон вверх дном, убедившись, что кончик иглы находится ниже уровня жидкости. Оттягивают поршень шприца назад и набирают в шприц количество препарата, необходимое для получения точной дозы, убедившись в отсутствии пузырьков воздуха в шприце. Затем вынимают из флакона шприц с иглой и утилизируют иглу.
6. Плотно закрепляют на шприце новую иглу для подкожных введений (25 калибра). Не следует чистить иглу перед проведением инъекции для снижения частоты развития реакций в месте введения.
7. Если пациенту требуется более одного флакона с препаратом, следует повторно выполнить все вышеописанные этапы подготовки суспензии. В тех случаях, когда для получения необходимой дозы нужно более одного флакона с препаратом, эту

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

необходимую дозу следует затем разделить поровну, например, доза 150 мг = 6 мл, 2 шприца по 3 мл в каждом. В связи с тем, что на стенках флакона и в игле остается часть препарата, не представляется возможным извлечь полностью весь объем суспензии из флакона.

8. Непосредственно перед введением необходимо повторно перевести содержимое шприца в состояние суспензии. Температура суспензии во время введения должна составлять 20-25 °С. Если время введения откладывается на 30 минут и более, суспензия подлежит уничтожению и готовится новая доза. Чтобы восстановить пригодность суспензии, энергично покатайте шприц между ладонями до появления однородной суспензии белого цвета. Запрещается использовать препарат, если он содержит крупные частицы и агломераты.

После восстановления

Если для восстановления препарата используют воду для инъекций, которая не была охлаждена в холодильнике, восстановленный препарат демонстрирует химическую и физическую стабильность при температуре 25 °С в течение 45 минут и при температуре 2-8 °С в течение 8 часов.

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

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

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

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

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

У 97 % пациентов развились нежелательные реакции, возможно или вероятно, связанные с применением препарата Вайдаза®.

Наиболее частые серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе опорного исследования (AZA PH GL 2003 CL 001), включали фебрильную нейтропению (8,0 %) и анемию (2,3 %), которые также отмечались в дополнительных исследованиях (CALGB 9221

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

и CALGB 8921). Другие серьезные нежелательные реакции, наблюдавшиеся в этих трех исследованиях, включали инфекции, такие как нейтропенический сепсис (0,8 %) и пневмония (2,5 %) (в некоторых случаях со смертельным исходом), тромбоцитопению (3,5 %), реакции гиперчувствительности (0,25 %) и кровотечения (например, внутримозговые [0,5 %] кровоизлияния, желудочно-кишечные [0,8 %] кровотечения и внутричерепные [0,5 %] кровоизлияния).

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

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

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

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

В Таблице 1 представлены НЛР, зарегистрированные на фоне лечения азацитидином в ходе основных клинических исследований у пациентов с МДС и ОМЛ, а также в пострегистрационном периоде.

Частота НЛР определялась соответственно следующей градации: очень часто: (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота не установлена (оценить по имеющимся данным невозможно). Частота НЛР указана в Таблице 1 согласно максимальному значению, полученному в одном из основных клинических исследований.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

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

Поражение органов и систем органов	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота не установлена**
Инфекционные и паразитарные заболевания	пневмония* (включая бактериальную, вирусную и грибковую), назофарингит	сепсис* (включая бактериальный, вирусный и грибковый), сепсис на фоне нейтропении*, инфекции дыхательных путей (верхних дыхательных путей и бронхит), инфекции мочевыводящих путей, воспаление подкожной клетчатки, дивертикулит, грибковое поражение слизистой оболочки полости рта, синусит, фарингит, ринит, простой герпес, кожные инфекции			некротизирующий фасциит*
Новообразования, в т.ч. доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)					синдром дифференциации*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Поражение органов и систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия	панцитопения*, недостаточность костного мозга			
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувст-вительности		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия	дегидратация		синдром лизиса опухоли	
Нарушения психики	бессонница	спутанность сознания, тревожность			
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	внутричерепное кровоизлияние*, обморок, сонливость, летаргия			
Нарушения со стороны органа зрения		внутриглазное кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву			
Нарушения со стороны сердца		выпот в полость перикарда	перикардит		
Нарушения со стороны сосудов		снижение артериального давления* (АД), повышение АД, ортостатическая гипотензия, гематома			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Поражение органов и систем органов	**Очень часто**	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота не установлена**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка, носовое кровотечение	плевральный выпот, одышка при физической нагрузке, боль в гортани и глотке		интерстициальное заболевание легких	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диарея, рвота, запор, тошнота, боль в животе, включая чувство дискомфорта в эпигастральной области и в животе	желудочно-кишечное кровотечение* (включая кровотечения в полости рта), геморроидальное кровотечение, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			печеночная недостаточность*, прогрессирующая печеночная кома		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	петехии, зуд (включая генерализованный), сыпь, экхимозы	пурпура, алопеция, крапивница, эритема, пятнистая сыпь	острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, гангренозная пиодермия		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	артралгия, костно-мышечная боль (включая боль в спине, костях и конечностях)	мышечные спазмы, миалгия			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Поражение органов и систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота не установлена
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		почечная недостаточность*, гематурия, повышение концентрации креатинина	почечный канальцевый ацидоз		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	пирексия*, повышенная утомляемость, астения, боль в области грудной клетки; покраснение, боль и реакции в месте введения (не уточнены)	кровоизлияние, гематома уплотнение, сыпь, зуд, воспаление, изменение цвета кожных покровов, образование узелков и кровоточивость (в месте инъекции), недомогание, озноб, кровоточивость в месте установки катетера		некроз в месте инъекции	
Лабораторные и инструментальные данные	уменьшение массы тела				

* - редко сопровождались летальным исходом.

Описание отдельных НЛР

Гематологические НЛР

Наиболее частыми (наблюдавшимися у ≥10% пациентов) гематологическими НЛР, связанными с применением азацитидина, являлись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения (обычно 3-4 степени тяжести). Наибольший риск развития этих реакций отмечается во время первых двух циклов терапии, после чего они с меньшей частотой возникают у пациентов с восстановившейся гематопоэтической функцией. Большинство нежелательных гематологических реакций требовали стандартного наблюдения за результатами развернутого анализа крови, отсрочки следующего цикла терапии азацитидином, а также назначения антибактериальной профилактики и (или) препаратов на основе факторов роста [например, гранулоцитарного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)] при нейтропении или переливаний эрицитарной или тромбоцитарной массы при анемии или тромбоцитопении, соответственно.

Инфекции

Миелосупрессия может привести к развитию нейтропении и повышению риска инфекции. У пациентов на фоне лечения азацитидином были отмечены серьезные НЛР, такие как сепсис, в том числе на фоне нейтропении, и пневмония, некоторые – с летальным исходом. При развитии инфекций может быть назначена антибактериальная терапия, а также фактор роста (например, Г-КСФ) при нейтропении.

Кровотечения

У пациентов, получающих лечение азацитидином, могут развиваться кровотечения, в том числе, относящиеся к категории серьезных НЛР, такие как желудочно-кишечные и внутричерепные кровоизлияния. Необходимо осуществлять контроль признаков и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечения, в особенности, у пациентов с исходной тромбоцитопенией или тромбоцитопенией, связанной с лечением.

Гиперчувствительность

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

НЛР со стороны кожи и подкожных тканей

Большинство НЛР со стороны кожи и подкожных тканей развивались в месте инъекции. Ни одна из этих НЛР не привела к отмене терапии азацитидином или уменьшению дозы азацитидина в ходе клинических исследований. Большинство НЛР развивалось во время первых двух циклов лечения, при этом отмечалась тенденция к их уменьшению при продолжении лечения. Такие локальные НЛР как сыпь, воспаление, зуд в месте инъекции, эритема и поражение кожи могут потребовать назначения сопутствующей терапии антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эти реакции со стороны кожи следует дифференцировать с инфекциями мягких тканей, иногда развивающимися в месте инъекции. Инфекции мягких тканей, включая флегмону и некротизирующий фасциит, с редкими летальными исходами, были отмечены на фоне применения азацитидина в пострегистрационном периоде. Рекомендации по лечению инфекционных осложнений указаны выше (см. «Инфекции»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

Желудочно-кишечные НЛР

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

НЛР со стороны почек

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

НЛР со стороны печени

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

Сердечно-сосудистые НЛР

Согласно данным клинического исследования у пациентов, получавших азацитидин по поводу впервые выявленного ОМЛ, в ходе которого было разрешено включать пациентов, имевших указание в анамнезе на сердечно-сосудистое или легочное заболевание, было отмечено увеличение частоты НЛР со стороны сердца (см. «Особые указания»).

Пожилые пациенты

Имеются ограниченные данные о безопасности применения азацитидина у пациентов в возрасте ≥ 85 лет (в том числе у 14 [5,9%] пациентов в возрасте ≥ 85 лет, принимавших участие в исследовании AZA-AML-001).

Дети и подростки

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

У всех 28 пациентов было отмечено не менее 1 НЯ, и у 17 (60,7 %) пациентов развилось по меньшей мере 1 явление, связанное с лечением. В целом среди детей наиболее частыми НЯ были лихорадка, гематологические явления, включая анемию, тромбоцитопению и фебрильную нейтропению, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе запор и рвота.

У 3 пациентов было отмечено НЯ, возникшее в ходе лечения, которое привело к прекращению терапии препаратом (лихорадка, прогрессирование заболевания и боль в животе).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

В исследовании AZA-AML-004 7 детей (в возрасте от 2 до 12 лет) получали препарат Вайдаза® для лечения ОМЛ при молекулярном рецидиве после первой полной ремиссии.

У всех 7 пациентов было зарегистрировано как минимум 1 НЯ, связанное с лечением. Наиболее частыми НЯ были нейтропения, тошнота, лейкопения, тромбоцитопения, диарея и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). У 2 пациентов развилось НЯ, связанное с лечением, которое привело к перерыву в применении препарата (фебрильная нейтропения, нейтропения).

В ходе клинического исследования у ограниченного числа детей, получавших препарат Вайдаза®, никаких новых сигналов безопасности выявлено не было. Профиль безопасности в целом был сопоставим с наблюдавшимся у взрослых пациентов.

Информирование о подозрении на НЛР

Важно сообщать обо всех подозреваемых НЛР в пострегистрационном периоде. Своевременное информирование позволяет контролировать соотношение пользы и риска при применении лекарственного препарата. Специалистов здравоохранения просят сообщать обо всех подозреваемых НЛР в национальную службу по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Передозировка

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/м^2, которая превышала рекомендованную начальную дозу почти в 4 раза.

При передозировке рекомендуется мониторировать концентрацию соответствующих клеток крови и назначать, при необходимости, поддерживающее лечение.

Не существует специфического антидота при передозировке азацитидином.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что участие изоферментов системы цитохрома P450, 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 P450 маловероятно (см. «Фармакокинетика»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

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

Особые указания

Лабораторные тесты

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

Сердечно-сосудистые и легочные заболевания

Пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, другими выраженными сердечно-сосудистыми или легочными заболеваниями, не были включены в регистрационные исследования (AZA PH GL 2003 CL 001 и AZA-AML-001), поэтому безопасность и эффективность препарата Вайдаза® у них не установлена. Данные, полученные в ходе недавних клинических исследований препарата Вайдаза®, показали, что частота сердечно-сосудистых НЯ существенно выше у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или заболевания легких (см. «Побочное действие»). Поэтому данной категории пациентов препарат Вайдаза® следует назначать с осторожностью. До начала лечения и во время терапии препаратом Вайдаза® рекомендуется проводить исследование сердечно-сосудистой и легочной системы.

Некротизирующий фасциит

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

Синдром лизиса опухоли

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

Гематологическая токсичность

Лечение азацитидином сопровождается развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении, особенно в течение первых двух циклов (см. «Побочное действие»). Для контроля эффективности лечения и возможных НЛР должен проводиться развернутый анализ крови, как минимум, перед каждым циклом лечения. После проведения первого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

лечебного цикла доза для последующего лечения рассчитывается на основе исходных показателей и их динамики в процессе лечения. Медицинский персонал и пациент должны получить указания о необходимости контроля температуры тела (лихорадки) и симптомов, позволяющих диагностировать кровотечение.

Нарушения функций печени

Специальные исследования у пациентов с нарушениями функций печени не проводились.

На фоне лечения азацитидином у пациентов с распространенными метастатическими поражениями печени отмечены случаи развития печеночной комы с летальным исходом, особенно при уровне альбумина в сыворотке крови < 30 г/л. Противопоказано применение азацитидина у пациентов с распространенными злокачественными опухолями печени (см. «Противопоказания»).

Нарушения функций почек

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

В случае необъяснимого снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови (<20 ммоль/л) или необъяснимого повышения концентрации креатинина или концентрации мочевины в плазме крови доза препарата должна быть снижена или очередной цикл терапии должен быть отложен (см. «Способ применения и дозы»). Пациентов следует проинструктировать немедленно сообщать врачу о развитии олигурии и анурии.

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

Синдром дифференциации

Сообщалось о случаях синдрома дифференциации (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, получавших азацитидин в виде инъекций. Синдром дифференциации может приводить к летальному исходу, его симптомы и клинические признаки включают респираторный дистресс-синдром, инфильтраты в легких, лихорадку, сыпь, отек легких, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела, плевральный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

выпот, перикардиальный выпот, гипотензию и нарушение функции почек. При первом появлении симптомов или признаков, указывающих на синдром дифференциации, следует рассмотреть вопрос о применении высоких доз кортикостероидов внутривенно и гемодинамического мониторинга. Также следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема азацитидина в форме инъекций до устранения симптомов, а в случае возобновления приема препарата следует соблюдать осторожность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Учитывая возможность развития слабости на фоне лечения препаратом Вайдаза®, следует соблюдать особую осторожность при выполнении этих видов деятельности при появлении данной НЛР.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения 100 мг.

200 мг лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла типа I вместимостью 30 мл, укупоренном резиновой пробкой, уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой, на боковую поверхность колпачка наносят номер серии препарата «ин балк». На флакон наносят этикетку.

Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года

Не применять после даты истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария

Celgene International Sarl., Switzerland

Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2023 № 5886
(Входящий МЗ №4233601)

При производстве препарата на Бакстер Онкология ГмбХ:

Производитель и упаковщик

Бакстер Онкология ГмбХ, Германия

Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия

Baxter Oncology GmbH, Germany

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

Выпускающий контроль качества

Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария

Celgene International Sarl., Switzerland

Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

При упаковке препарата на ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА":

Производитель и первичный упаковщик (фасовщик)

Бакстер Онкология ГмбХ, Германия

Кантштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия

Baxter Oncology GmbH, Germany

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

Упаковщик и выпускающий контроль качества

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"), Россия,

Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО "Свикс Хэлскеа",

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 (495) 229-06-61

Адрес эл.почты: russia.info@swixxbiopharma.com

С уважением,

Координатор отдела регистрации

ООО "Свикс Хэлскеа" Комарова М.Ю.