

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дакоген

Регистрационный номер: ЛС-002442

Торговое наименование: Дакоген

Международное непатентованное наименование: децитабин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

Действующее вещество: децитабин 50 мг;

Вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат – 68 мг, натрия гидроксид – 11,6 мг.

При необходимости корректировки pH используются 1М раствор натрия гидроксида q.s. или 1М раствор кислоты хлористоводородной q.s.

Описание

Компактная или порошкообразная масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) – аналог нуклеозида цитидина, который в малых дозах селективно подавляет активность ДНК-метилтрансферазы, что приводит к гипометилированию промоторов генов-супрессоров, их реактивации, индукции клеточной дифференцировки или к старению клеток с последующей их запрограммированной гибелью.

Фармакокинетика

Популяционные фармакокинетические параметры децитабина были получены в ходе трех исследований, в которых применялся 5-дневный режим дозирования (20 мг/м² в течение 1 часа, 5 дней, каждые 4 недели) и в ходе исследования, в котором использовался 3-дневный режим дозирования (15 мг/м² в течение 3 часов, каждые 8 часов, 3 дня, каждые 6 недель) у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим синдромом (МДС). При пятидневном режиме дозирования фармакокинетические параметры децитабина оценивались

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

на пятый день первого цикла лечения. Общая доза на цикл лечения равнялась 100 мг/м². При трехдневном режиме дозирования фармакокинетические параметры децитабина оценивались каждый день в первом цикле лечения, после введения первой дозы. Общая доза на цикл лечения составляла 135 мг/м².

Распределение:

Фармакокинетика децитабина после внутривенной инфузии продолжительностью 1 ч. (5-дневный режим) или 3 ч. (3-дневный режим) описывалась линейной двухкамерной моделью, характеризующейся быстрым выведением препарата из центральной камеры и относительно медленным распределением из периферической камеры. Для среднестатистического пациента (вес 70 кг/поверхность тела 1,73 м²) фармакокинетические параметры децитабина приведены ниже, в таблице 1.

Таблица 1. Сводные данные по популяционным фармакокинетическим параметрам для среднестатистического пациента (5-дневный и 3-дневный режимы)

Параметр	5-дневный режим		3-дневный режим	
	Ожидаемое значение	95 % CI	Ожидаемое значение	95 % CI
C _{max} (нг/мл)	107	88,5-129	42,3	35,2-50,6
AUC _{cum} (нг.в/мл)	580	480-695	1161	972-1390
t _{1/2} (мин)	68,2	54,2-79,6	67,5	53,6-78,8
Vd _{ss} (L)	116	84,1-153	49,6	34,9-65,5
CL (л/ч)	298	249-359	201	168-241

AUC= площадь под кривой «концентрация-время» в плазме, CL= общий клиренс в организме, C_{max}= максимальная наблюдаемая концентрация, t_{1/2}= конечный элиминационный период полувыведения, Vd_{ss}= средний объем распределения в равновесном состоянии

Децитабин демонстрирует линейную фармакокинетику, после внутривенной инфузии равновесная концентрация достигается в пределах 0,5 часа. Моделирование показало, что фармакокинетические параметры не зависели от времени (т.е. не изменялись от цикла к циклу), также при этих режимах дозирования не наблюдалось кумуляции. Децитабин в незначительной степени (<1%) связывается с белками плазмы. Vd_{ss} децитабина у онкологических больных является показателем распределения препарата в периферических тканях. Не выявлено свидетельств зависимости показателей фармакокинетики от возраста, клиренса креатинина, общего билирубина или стадии заболевания.

Метаболизм: в клетках децитабин подвергается последовательному фосфорилированию фосфокиназами до соответствующего трифосфата, который встраивается ДНК-полимеразой в ДНК. С учетом данных о метаболизме, полученных *in vitro*, результаты масс-балансового исследования свидетельствуют о том, что цитохром P450 не участвует в метаболизме

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

децитабина. Основной путь метаболизма децитабина, скорее всего, связан с дезаминированием цитидиндезаминазой в печени, почках, эпителии кишечника и в крови. Результаты масс-балансового исследования у человека показали, что неизмененный децитабин в плазме составляет примерно 2,4%. Основные циркулирующие метаболиты децитабина считаются фармакологически неактивными.

Присутствие этих метаболитов в моче совместно с высоким общим клиренсом и незначительным выведением неизмененного вещества с мочой (~4% введенной дозы) указывает на существенный метаболизм вещества *in vivo*. Кроме того, данные полученные *in vitro* показывают, что децитабин является плохим субстратом для Р-гликопротеина (P-gp).

Выведение: Средний клиренс вещества из плазмы крови после внутривенного введения онкологическим больным составлял >200 л/час с умеренным индивидуальным разбросом (Коэффициент вариации (КВ) примерно 50%). В неизмененном виде, по-видимому, выводится лишь незначительная часть введенного децитабина.

Результаты масс-балансового исследования с радиоактивным ¹⁴C-децитабином у онкологических пациентов показали, что 90% введенной дозы децитабина (4% неизмененного препарата) экскретируются с мочой.

Особые категории больных

Фармакокинетика децитабина в группах больных с нарушениями функции почек и печени в специальных исследованиях не изучалась, исследований зависимости фармакокинетики от пола, возраста и расы пациента не проводилось.

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика децитабина не зависит от возраста (изучался диапазон от 40 до 87 лет, среднее значение 70 лет).

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ децитабина не выявил каких-либо клинически значимых различий между мужчинами и женщинами.

Раса

Большинство пациентов, участвовавших в исследованиях являлись европеоидами. Однако групповой фармакокинетический анализ указывал на то, что раса не оказывала видимого эффекта на фармакокинетику децитабина.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетический анализ децитабина у пациентов с печеночной недостаточностью отдельно не проводился. Результаты масс-балансового исследования у человека и эксперименты *in vitro*, упоминавшиеся выше, указывают, что изоферменты CYP450 вряд ли участвуют в
Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

метаболизме децитабина. Кроме того, ограниченные данные, полученные при популяционном фармакокинетическом анализе, указывают на отсутствие достоверной зависимости фармакокинетических параметров от уровня общего билирубина, несмотря на широкий диапазон уровня билирубина. Следовательно, маловероятно, что выведение децитабина будет изменяться у пациентов с печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Фармакокинетический анализ децитабина у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не проводился. Популяционный фармакокинетический анализ ограниченных имеющихся данных по децитабину не указывает на достоверную зависимость фармакокинетических параметров от клиренса креатинина – показателя функции почек. Следовательно, маловероятно, что выведение децитабина будет изменяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Показания к применению

- лечение миелодиспластического синдрома (МДС) всех типов у ранее леченых и не леченых взрослых пациентов.
- лечение впервые диагностированного первичного или вторичного (по классификации ВОЗ) острого миелоидного лейкоза у взрослых пациентов в возрасте от 65 лет и старше.

Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к децитабину или любому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Печеночная недостаточность.

Тяжелая почечная недостаточность.

Тяжелые заболевания сердца (в том числе заболевания сердца с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, заболевания сердца в стадии декомпенсации).

Миелосупрессия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать пользоваться эффективными средствами контрацепции и избегать беременности в период лечения децитабином (в том числе при лечении децитабином полового партнера).

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

Данные по использованию Дакогена у беременных женщин отсутствуют. Исследования показали, что децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей. Потенциальный риск у человека неизвестен. Прием препарата Дакоген во время беременности противопоказан. В случае развития беременности в период лечения следует немедленно отменить препарат. Пациенткам детородного возраста следует рекомендовать обратиться за консультацией по криоконсервации яйцеклеток до начала лечения препаратом Дакоген.

Неизвестен период времени после окончания лечения препаратом Дакоген, безопасный для наступления беременности. Женщины детородного возраста должны продолжать пользоваться эффективными способами контрацепции не менее 6 месяцев после окончания лечения.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли децитабин или его метаболиты с грудным молоком. Дакоген в период грудного вскармливания противопоказан, поэтому при необходимости применения препарата Дакоген грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Дакоген следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения химиотерапевтических препаратов.

Дакоген вводят путем внутривенной инфузии. Центральный венозный катетер не требуется.

Рекомендованы 2 режима дозирования Дакогена: 5-ти дневный для лечения ОМЛ и 3-х или 5-ти дневный для лечения МДС. При обоих режимах рекомендуемая длительность лечения составляет минимум 4 цикла, однако для достижения ответа может потребоваться более 4-х циклов. У пациентов с ОМЛ среднее время ответа (полный ответ или полный ответ с неполным восстановлением уровня тромбоцитов) составляло 4,3 месяца. У пациентов с МДС при 5-ти дневном режиме дозирования в среднем ответ наступал через 3,5 цикла, а при 3-х дневном – через 3 цикла. Лечение можно продолжать, пока сохраняется ответ или стабилизация заболевания, т.е. отсутствует явное прогрессирование заболевания.

Если после 4 циклов лечения гематологические показатели (содержание тромбоцитов и абсолютное содержание нейтрофилов) не вернуться к исходному уровню, а также в случае прогрессирования заболевания (увеличения количества бластных клеток в костном мозге или периферической крови) больной может быть расценен как не отвечающий на лечение, и следует рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии.

Премедикация для профилактики тошноты и рвоты обычно не рекомендуется, хотя может проводиться при необходимости.

Режим дозирования при ОМЛ

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

Дакоген вводят ежедневно в течение 5 последовательных дней в дозе 20 мг/м² поверхности тела путем 1-часовой внутривенной инфузии (т.е. всего 5 доз в цикле лечения). Этот цикл повторяют каждые 4 недели в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. Общая суточная доза не должна превышать 20 мг/м², а общая доза за цикл не должна превышать 100 мг/м². В случае пропуска очередной дозы ее следует ввести как можно скорее. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно.

Режим дозирования при МДС

Пятидневный режим дозирования

Дакоген вводят ежедневно в течение 5 последовательных дней в дозе 20 мг/м² поверхности тела путем 1-часовой внутривенной инфузии (т.е. всего 5 доз в цикле лечения). Этот цикл повторяют каждые 4 недели в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. Общая суточная доза не должна превышать 20 мг/м², а общая доза за цикл не должна превышать 100 мг/м². В случае пропуска очередной дозы ее следует ввести как можно скорее. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно.

Трехдневный режим дозирования

Дакоген применяют в дозе 15 мг/м² поверхности тела путем непрерывной 3-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней (т.е. всего 9 доз в цикле лечения). Этот цикл повторяют примерно каждые 6 недель в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. Общая суточная доза не должна превышать 45 мг/м², а суммарная доза за цикл – 135 мг/м². В случае пропуска очередной дозы лечение следует возобновить как можно скорее.

Лечение миелосупрессии и связанных с ней осложнений

Миелосупрессия и нежелательные явления, связанные с миелосупрессией (тромбоцитопения, анемия, нейтропения и фебрильная нейтропения) часто встречаются у лечившихся ранее и у не леченых пациентов с ОМЛ и МДС. Осложнения миелосупрессии включают инфекции и кровотечения. Лечение может быть модифицировано у пациентов, у которых развилась миелосупрессия и связанные с ней осложнения, описанные ниже:

При ОМЛ

Лечение может быть отложено по усмотрению лечащего врача при возникновении у пациента осложнений, связанных с миелосупрессией, описанных ниже:

- Фебрильная нейтропения (температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ и абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$)

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

- Активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (т.е. требующая внутривенной противомикробной или интенсивной поддерживающей терапии)
- Кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов <25000 /мкл или в центральной нервной системе)

Лечение препаратом Дакоген может быть возобновлено, после улучшения или стабилизации состояния при адекватном лечении (противомикробной терапии, трансфузиях или введении колониестимулирующих факторов).

Понижение дозы препарата Дакоген не рекомендуется.

При МДС

Пятидневный режим дозирования

Не рекомендуется снижение дозы для оптимизации терапии. Доза должна быть откорректирована как описано ниже:

• Коррекция дозы в первые 3 цикла

В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до окончания 3-го цикла лечения.

В течение первых трех циклов для достижения наилучшего благоприятного эффекта в условиях умеренной нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1000 /мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. До восстановления содержания гранулоцитов выше 500/мкл можно проводить сопутствующую антибактериальную терапию в соответствии с принятой в клинике практикой. Одновременно врач также должен рассмотреть необходимость раннего применения колониестимулирующих факторов для профилактики или лечения инфекций у больных МДС.

Аналогично, для достижения наилучшего эффекта в условиях умеренной тромбоцитопении (содержание тромбоцитов <25000 /мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы.

• Коррекция дозы после 3 цикла

Введение очередной дозы следует отложить при развитии следующей токсичности, расцененной, по крайней мере, как связанной с применением препарата:

- Тяжелые осложнения миелосупрессии (инфекции и/или кровотечение, не купирующиеся на фоне адекватной терапии)

- Длительная миелосупрессия, определяемая как гипоклеточный костный мозг (содержание клеток не более 5% от нормы) без признаков прогрессирования в течение 6 и более недель после начала цикла лечения.

Если для восстановления (абсолютное число нейтрофилов >1000 /мкл, содержание тромбоцитов >50000 /мкл) требуется больше 8 недель, то лечение препаратом прекращают, и в течение 7 дней после окончания 8-ой недели анализируют костный мозг для выявления прогрессирования заболевания. Если больной получил по крайней мере 6 циклов лечения, и у него сохраняется благоприятный эффект, то при отсутствии прогрессирования, по усмотрению врача допускается отсрочка очередного цикла более чем на 8 недель.

Трехдневный режим дозирования

• Коррекция дозы в первые 3 цикла

В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может не ослабляться вплоть до окончания 3-го цикла лечения.

В течение первых трех циклов для достижения наилучшего благоприятного эффекта в условиях умеренной нейтропении (абсолютное число нейтрофилов <1000 /мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. До восстановления содержания гранулоцитов выше 500/мкл можно проводить сопутствующую антибактериальную профилактику в соответствии с принятой в клинике практикой. Одновременно врач также должен рассмотреть необходимость раннего применения колониестимулирующих факторов для профилактики или лечения инфекций у больных МДС. Аналогично, для достижения наилучшего эффекта в условиях умеренной тромбоцитопении (содержание тромбоцитов <25000 /мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы.

• Коррекция дозы после 3-его цикла

Если для восстановления гематологических показателей (абсолютное число нейтрофилов >1000 /мкл, тромбоциты >50000 /мкл) после предыдущего цикла введения препарата Дакоген требуется больше 6 недель, а сохраняющаяся цитопения расценена как связанная с применением препарата, то начало следующего цикла откладывают и дозу снижают по следующему алгоритму.

Любое снижение дозы сохраняется до конца лечения, т.е. обратно дозу повышать нельзя.

- Если для восстановления требуется более 6 недель, но менее 8 недель, то начало следующего цикла откладывают на срок до 2 недель, а дозу в следующем цикле снижают до 11 мг/м² каждые 8 часов (33 мг/м²/сут, 99 мг/м²/цикл).
- Если для восстановления требуется более 8 недель, но менее 10 недель, то начало следующего цикла откладывают еще максимум на 2 недели, а дозу в следующем цикле снижают до 11 мг/м² каждые 8 часов (33 мг/м²/сут, 99 мг/м²/цикл). В последующих циклах дозу поддерживают в зависимости от клинических показаний.
- Если для восстановления требуется более 10 недель, то применение препарата прекращают, и в течение 7 дней после окончания 10-ой недели анализируют костный мозг для выявления прогрессирования заболевания. Если больной получил по крайней мере 6 циклов лечения, и у него сохраняется благоприятный эффект, то при отсутствии прогрессирования по усмотрению врача допускается отсрочка очередного цикла более чем на 10 недель.

Особые группы пациентов:

Дети: Безопасность и эффективность у детей с МДС не была изучена. Применение у детей с ОМЛ не рекомендуется, т.к. препарат Дакоген не показал эффективность у этой группы пациентов.

Печеночная недостаточность: Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Необходимость коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивалась. При ухудшении функции печени за пациентами должно быть налажено тщательное наблюдение (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Почечная недостаточность: Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились, однако, по данным клинических исследований у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Клинических исследований с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось.

Приготовление и правила обращения с препаратом

Содержимое флакона предназначено только для однократного применения.

Следует избегать контакта раствора с кожей и пользоваться защитными перчатками. Следует выполнять стандартные процедуры обращения с противоопухолевыми препаратами.

Дакоген в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. После растворения каждый 1 мл полученного раствора содержит примерно 5,0 мг децитабина при pH 6,7-7,3.

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы) до конечной концентрации 0,15-1,0 мг/мл.

Если раствор для инфузий не предполагается вводить в течение 15 минут после приготовления, то лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций и затем разбавляют холодным инфузионным раствором (2-8 °С) и хранят при 2-8 °С не более 4 часов.

Побочное действие

Ниже перечислены нежелательные явления, встречающиеся при применении препарата Дакоген у более чем 5% пациентов при миелодиспластическом синдроме.

Со стороны кроветворной системы: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления, повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, тахикардия, петехии, гематомы, шумы в сердце.

Со стороны системы дыхания: кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот, отек легких, фарингит, постназальный затек, носовые кровотечения, заложенность пазух носа, хрипы (в т.ч. влажные) в легких, боль в области гортани и глотки.

Со стороны органов пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, боль в области живота, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия, асцит, дисфагия, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, глоссидиния (боль в языке), обострение геморроя, зубная боль, боль в ротовой полости, жидкий стул, изъязвление языка, изъязвление губ, повреждение мягких тканей ротовой полости, боль в верхней части живота.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, частые позывы к мочеиспусканию.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактические реакции, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, гипестезия, бессонница, спутанность сознания, тревожность, депрессия.

Со стороны органа зрения: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха: боль в ухе.

Со стороны кожи и подкожных тканей: экхимоз, сыпь, эритема, зуд, крапивница, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, петехии, поражения кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, боли в конечностях, боли в спине, боли в области грудной клетки, боли в костях, дискомфорт в костях и мышцах, мышечные спазмы, мышечная слабость.

Местные реакции: эритема, отек, боль.

Метаболические нарушения: гипергликемия, гипоальбуминемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, обезвоживание.

Изменения лабораторных показателей: гипербилирубинемия, понижение концентрации билирубина в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (аст), повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, увеличение концентрации мочевины в крови, уменьшение концентрации сывороточного альбумина и общего белка, увеличение или уменьшение концентрации бикарбонатов, уменьшение концентрации хлоридов в крови.

Прочие: лихорадка, озноб, чувство недомогания, заторможенность, боль в области грудной клетки, дискомфорт в области грудной клетки, воспаление слизистых оболочек, перемежающаяся лихорадка, крепитация, боль в месте введения катетера, болезненность, реакция на трансфузию, царапины, ушиб, повышенная усталость, астения, снижение аппетита, отеки (в т.ч. отек лица, отек в месте введения катетера), периферические отеки, присоединение вторичных инфекций (пневмония, флегмона, кандидозные инфекции, в т.ч. кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей, стафилококковые инфекции, синусит, бактериемия, абсцесс зубов, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции, ассоциированные с катетером; сепсис (в т.ч. с летальным исходом), септический шок, острый лихорадочный фебрильный дерматоз (синдром Свита), уменьшение массы тела.

Наиболее часто встречавшимися побочными реакциями как для 3-х дневного, так и 5-ти дневного режимов дозирования были миелосупрессия и связанные с ней осложнения.

Побочные реакции, выявленные в пост-маркетинговом периоде

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненной этиологии (в т. ч. кисты и полипы): дифференцировочный синдром

Со стороны сердца: кардиомиопатия (включая снижение фракции выброса)

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени; гипербилирубинемия.

Нарушения метаболизма и питания: гипергликемия.

Описание отдельных побочных реакций

Побочные реакции со стороны кроветворной системы

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

Наиболее частыми побочными реакциями со стороны кроветворной системы при применении препарата Дакоген были: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия и лейкопения.

Также во время применения препарата Дакоген наблюдались такие серьезные связанные с инфекциями побочные реакции, как: септический шок, сепсис и пневмония.

У пациентов, принимавших препарат Дакоген, наблюдались следующие серьезные побочные реакции, связанные с сердечно-сосудистой системой: кровоизлияние в центральной нервной системе (1 %) и желудочно-кишечное кровотечение (2 %) в связи с тяжелой тромбоцитопенией.

В случае развития побочных реакций со стороны системы кроветворения, необходимо постоянное наблюдение общего анализа крови и соответствующая поддерживающая терапия. Поддерживающая терапия включает в себя назначение антибиотиков с профилактической целью и/или факторов роста (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) в случае развития нейтропении, переливание крови в случае развития анемии или тромбоцитопении, в соответствии с клиническими рекомендациями. В случаях, когда введение децитабина необходимо отложить, нужно руководствоваться разделом «Способ применения и дозы».

Ниже перечислены побочные реакции, классифицированные по органам и частоте для острого миелоидного лейкоза (*очень частые* – $\geq 1/10$, *частые* – от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ и *нечастые* – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Инфекции: *очень часто* – пневмония*, инфекции мочевыводящих путей*, другие инфекции (все вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, включая смертельные)*1; *часто*: септический шок*, сепсис*, синусит.

Со стороны кроветворной системы: *очень часто* – фебрильная нейтропения*, нейтропения*, тромбоцитопения* (включая кровотечение, связанное с тромбоцитопенией, в том числе с летальным исходом), анемия, лейкопения; *часто* – панцитопения*, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния.

Со стороны системы дыхания: *очень часто* – носовое кровотечение.

Со стороны органов пищеварения: *очень часто* – диарея, рвота, стоматит, тошнота.

Со стороны иммунной системы: *часто* – гиперчувствительность, включая анафилактические реакции (гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок).

Со стороны центральной и периферической нервной системы: *очень часто* – головная боль.

Со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* – острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита).

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

Общие нарушения: очень часто – пирексия.

* - включая случаи со смертельным исходом

¹ – исключая пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, септический шок и синусит.

Передозировка

Случаев прямой передозировки децитабина не зарегистрировано, и специфического антидота нет.

Однако в ранних клинических исследованиях в литературе описано усиление миелосупрессии, включая длительную нейтропению и тромбоцитопению при применении доз, в 20 раз превышающих рекомендуемые в настоящее время. Токсичность, скорее всего, будет проявляться выраженными дозозависимыми нежелательными явлениями, в основном миелосупрессией (см. раздел “Побочное действие”).

При передозировке проводится поддерживающая терапия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не проводилось специальных клинических исследований по взаимодействию децитабина с другими лекарственными средствами.

Вызываемая децитабином миелосупрессия может усиливаться другими противоопухолевыми препаратами.

Существует потенциальная возможность взаимодействия препарата Дакоген с другими препаратами, активируемыми последовательным фосфорилированием (путем активации внутриклеточной фосфокиназы) и/или метаболизирующимися ферментами, вовлеченными в инактивацию децитабина (например, цитидин дезаминаза). Такие лекарственные препараты должны назначаться с осторожностью при терапии Дакогеном.

Влияние сопутствующей терапии на децитабин:

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия, связанные с изоферментами CYP 450 маловероятны, так как обмен децитабина происходит через окислительное дезаминирование. Поскольку связывание децитабина с белками плазмы крови *in vitro* крайне низкое (<1%), то маловероятно, что он будет вытеснен из этой связи другими препаратами.

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что децитабин является слабым субстратом для P-gp и поэтому, скорее всего, не подвержен взаимодействию с его ингибиторами.

Влияние децитабина на сопутствующую терапию:

Поскольку связывание децитабина с белками плазмы крови *in vitro* крайне низкое (<1%), то маловероятно, что он вытеснит связанные с белками препараты.

Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что децитабин не ингибирует и не индуцирует изоферменты семейства CYP 450 вплоть до концентрации в плазме более чем в 20 раз превышающей максимально наблюдаемую в клинических условиях (C_{max}). Поэтому не
Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

ожидаются опосредованных через СУР 450 лекарственных взаимодействий, а взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися через эти метаболические пути, маловероятно.

Децитабин является слабым ингибитором опосредуемого через P-гр транспорта *in vitro*, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через P-гр транспорт других препаратов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Несовместимость:

В отсутствие специальных исследований несовместимости данный препарат нельзя смешивать с другими препаратами. Дакоген нельзя вводить через один внутривенный катетер с другими препаратами.

Особые указания

Миелосупрессия

Дакоген может усиливать имеющуюся у больных МДС и ОМЛ миелосупрессию и ее последствия, включая инфекции и кровотечения. Вызываемая препаратом Дакоген миелосупрессия обратима. Следует регулярно, перед каждым циклом лечения, и по показаниям проводить полный клинический анализ крови, включая тромбоциты. При наличии миелосупрессии или ее осложнений применение препарата Дакоген может быть приостановлено, доза может быть снижена или могут быть проведены поддерживающие мероприятия, как указано в разделах “Способ применения и дозы” и “Фармакологические свойства”.

Печеночная недостаточность

Возможность применения препарата Дакоген у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Дакоген пациентам с печеночной недостаточностью или пациентам, которые имеют признаки или симптомы печеночной недостаточности. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами.

Почечная недостаточность

Возможность применения препарата Дакоген у больных с тяжелой почечной недостаточностью не изучалась. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), и тщательно наблюдать за ними.

Дифференцировочный синдром

Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, принимавших децитабин. Дифференцировочный синдром может привести к летальному исходу. При первом появлении симптомов или признаков,

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

указывающих на дифференцировочный синдром, следует рассмотреть вопрос о лечении кортикостероидами для внутривенного применения в высоких дозах и мониторинге гемодинамики. Необходимо рассмотреть вопрос о временном прекращении приема препарата Дакоген до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а в случае возобновления приема - рекомендуется соблюдать осторожность.

Заболевания сердца

Пациенты с заболеваниями сердца, с тяжелой застойной сердечной недостаточностью в анамнезе или с заболеванием сердца в стадии декомпенсации не включались в клинические исследования, поэтому безопасность и эффективность препарата Дакоген у этих пациентов не установлена.

Применение у мужчин

В период лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратом Дакоген мужчинам рекомендуется обязательно использовать адекватную контрацепцию, так как децитабин нарушает их репродуктивную функцию и оказывает мутагенное действие. Из-за возможности развития бесплодия в результате применения препарата Дакоген мужчинам рекомендуется получить консультацию о возможности консервации спермы до начала лечения.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

Вспомогательные вещества

1 флакон лекарственного препарата содержит 0,5 ммоль калия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 1 до 10 ммоль калия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами со сниженной функцией почек и пациентами, находящимися на диете с контролем количества калия.

1 флакон лекарственного препарата содержит 0,29 ммоль натрия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 0,6 до 6 ммоль натрия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами, находящимися на диете с контролем количества натрия.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами:

Исследований влияния децитабина на способность к управлению автомобилем другими механизмами не проводилось. Если во время лечения у пациента появляются побочные действия, такие как анемия или ассоциированные с ней симптомы: слабость, утомляемость, головокружение, то следует рекомендовать проявлять осторожность при управлении

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.

автомобилем и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. По 129,6 мг препарата (соответствует 50 мг децитабина) в стеклянный флакон типа I вместимостью 20 мл с пробкой из хлорбутилового каучука серого цвета с покрытием Flurotec, обкатанный алюминиевым колпачком с красной крышкой, облегчающей вскрытие. Один флакон упаковывают в блистер из гликомодифицированного полиэтилентерефталата, покрытый пленкой (полиэтилен/бумага). 1 блистер помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

3 года. Не применять после окончания срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

После растворения:

Если раствор для инфузий не предполагается вводить в течение 15 минут после приготовления, лиофилизат необходимо растворить холодным инфузионным раствором; приготовленный таким способом раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 4 часов перед введением.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель и первичный упаковщик:

БСП Фармасьютикалс С.п.А.

Виа Аппиа Км 65,561 (лок. Латина Скало), 04013, Латина (Латина), Италия

Вторичная упаковка и выпускающий контроль:

Янссен Фармацевтика НВ

Турнхоутсевег 30, Беерсе, 2340, Бельгия

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Данная версия инструкции действительна с 28 февраля 2022 г.