

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы 05 Шілде
№ N015872 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

ДАКОГЕН®

Саудалық атауы

Дакоген®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Децитабин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат, 50 мг

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат - 50 мг децитабин,

қосымша заттар: калий дигидрофосфаты, натрий гидроксиді, 1 М натрий гидроксидінің ерітіндісі, 1 М хлорсутек қышқылы

Сипаттамасы

Тұтас немесе ұнтақ тәрізді ақ түсті масса.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер. Примидин аналогтары.
Децитабин.

АТХ коды L01BC08

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Децитабин дозаға байланысты фармакокинетикасын көріністейді, вена ішіне инфузиядан кейін тепе-тең концентрацияларына 0.5 сағат ішінде жетеді. Фармакокинетика параметрлері уақытқа байланысты емес (циклдан циклға өзгермейді) және дозалаудың осы режимін пайдаланғанда препараттың жиналуы байқалмайды. Децитабиннің қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы тым төмен (<1%).

Децитабин фармакокинетикалық параметрлері миелодисплазиялық синдромы мен жедел миелоидты лейкозы бар пациенттерде 5 күндік режимді (1 сағаттық 20 мг/м² инфузия 5 күн әр 4 апта сайын) және 3 күндік режимді (3 сағаттық 15 мг/м² инфузия әр 8 сағат сайын, 3 күн әр 6 апта сайын) пайдаланумен зерттелді. Орташа статистикалық пациент үшін (салмағы 70 кг/дене беткейі ауданы 1.73 м²) децитабиннің негізгі фармакокинетикалық параметрлері кестеде берілген.

Параметр	5 күндік режим		3 күндік режим	
	Болжамды мәні	95% СА	Болжамды мәні	95% СА
C _{max} (ng/ml)	107	88.5 -129	42.3	35.2-50.6
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480-695	1161	972-1390
t _{1/2} (min)	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 (L/h)	298	249-359	201	168-241

C_{max} (ng/mL) - ең жоғары концентрациясы

AUC_{cum} (ng.h/mL) - плазмалық концентрация-уақыт қисығы астындағы ауданы

t_{1/2} (min) - жартылай шығарылу кезеңі

Vd_{ss} (l) - тепе-тең күйде орташа таралу көлемі

CL (L/h) - жалпы клиренсі

Жасуша ішінде децитабин артынан ДНҚ-полимераза көмегімен ДНҚ қатарына орналасатын тиісті трифосфатқа дейін фосфокиназалармен бірізді фосфорлану арқылы белсенділенеді.

P450 цитохромы жүйесі децитабин метаболизміне қатыспайды.

Децитабиннің енгізілген дозасының 90% жуығы (4% - өзгермеген препарат түрінде) несеппен экскрецияланады.

Децитабин фармакокинетикасы нәсіл, жыныс, жас ерекшеліктеріне байланысты емес.

Децитабин фармакокинетикалық параметрлеріне жүргізілген зерттеулердің қолда бар деректерін талдау осы параметрлердің бүйрек функциясының көрсеткіші ретіндегі қалыпты креатинин клиренсіне едәуір тәуелділігін көрсетпеген.

Осы зерттеулер нәтижелеріне сай, децитабиннің бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге ықпал етпейтінін атап өтуге болады.

Фармакодинамикасы

Дакоген® цитозин нуклеозидінің аналогы түрінде болады, ол төмен дозаларда ДНҚ-метилтрансферазалар белсенділігін іріктеп тежеп, ген-супрессорлар промоторының гипометилденуіне әкеледі, соның нәтижесінде ісіктік ген-супрессорлардың қайта белсенділенуі, жасуша дифференциациялану индукциясы немесе жасушаның тозуы болады, оның соңы жасушалардың алдын ала бағдарламаланған қырылуына ұласады. Ісіктік ген-супрессорлардың қайта белсенділенуі, жасуша дифференциациялану индукциясы есебінен жасуша-ізашарлардың дифференциациялану және жетілу қабілеті жақсарады, бұл қанның қызыл

жасушаларының және/немесе шеткері қанда лейкоциттер мен тромбоциттердің қалыпқа келуіне әкеледі.

Қолданылуы

- миелодисплазиялық синдромда (МДС), бұрын емделген және емделмеген, алғаш de novo және салдарлы туындаған барлық МДС қосалқы типтерін (француз-америка-британ жіктеуіне (FAB)) және барлық қауіп топтарын (Халықаралық болжау жүйесіне (IPSS) сай) қоса: аралық-1, аралық-2 және ересектердегі жоғары қауіп
- стандартты индукциялық емге жарамайтын алғаш рет диагностикаланған de novo және салдарлы жедел миелолейкозда (ЖМЛ) (ДДҰ жіктеуіне сай).

Қолдану тәсілі және дозалары

Дакоген® химиялық ем дәрілерін пайдалану тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен қолданылу керек.

Дакоген® вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі. Орталық веналық катетер орнату қажет емес.

Дозалануы

Дакоген® препаратын қолдануға ұсынылатын 2 режим бар: ЖМЛ емінде 5 күндік режим және МДС емінде 3 күндік немесе 5 күндік режим. Осы режимдердің кез келгенін қолданғанда пациенттердің кем дегенде 4 цикл ем қабылдауы ұсынылады; алайда клиникалық жауапқа жету үшін 4 циклдан көп емдеу қажет болуы мүмкін. Емдеуді пациентте клиникалық жауап немесе аурудың тұрақтануы байқалатын, яғни аурудың үдеу белгілері басылатын сәтке дейін жалғастыруға болады.

Егер 4 циклдан соң пациенттің гематологиялық көрсеткіштері (атап айтқанда, тромбоциттер саны немесе нейтрофилдердің абсолютті саны) емдеуге дейінгі деңгейлеріне оралмаса немесе егер аурудың үдеуі орын алса (шеткері қанда бластты жасушалар саны көбейсе немесе сүйек кемігінде бластты жасушалар санының көрсеткіштері нашарласа), емді тиімсіз деп бағалауға болады, ал ондай жағдайда емдеудің баламалы әдістерін қарастыру керек.

Дағдылы тәжірибеде жүрек айну және құсу профилактикасы мақсатында премедикация өткізілмейді, бірақ, қажет болғанда қолдануға болады.

Жедел миелолейкоз кезінде емдеу сызбасы

Емдеу циклында Дакоген® дене беткейі ауданына 20 мг/м² дозада бірізді 5 күн бойы күнделікті қайталанатын 1 сағаттан көп уақытқа созылатын вена ішіне инфузия арқылы (яғни, бүкіл емдеу циклына 5 доза) енгізіледі. Жалпы тәуліктік доза 20 мг/м² аспауы тиіс; емдеу циклына жалпы доза 100 мг/м² аспауы тиіс. Цикл пациенттің клиникалық жауабына және байқалатын уыттануға қарай әр 4 апта сайын қайталану керек.

Егер дозаны өткізіп алса, емдеу мүмкіндігінше тезірек жаңғыртылуы тиіс. Бұл режимді амбулаториялық жағдайларда пайдалануға болады.

Миелодисплазиялық синдром кезінде емдеу сызбасы

МДС емінде 3 күндік дозалау режимі

Емдеу циклында Дакоген® біріді 3 күн бойы дене беткейі ауданына 15 мг/м² бекітілген дозада 3 сағаттық кезең бойына әр 8 сағат сайын (яғни, бүкіл емдеу циклына 9 доза) енгізіледі. Бұл цикл пациенттің клиникалық жауабына және байқалатын уыттануға қарай шамамен әр 6 апта сайын қайталанады. Жалпы тәуліктік доза 45 мг/м² аспауы тиіс; емдеу циклында жалпы доза 135 мг/м² аспауы тиіс. Егер дозаны өткізіп алса, емдеу мүмкіндігінше тезірек жаңғыртылуы тиіс.

МДС емінде 5 күндік дозалау режимі

Емдеу циклында Дакоген® дене беткейі ауданына 20 мг/м² дозада қатарынан 5 күн бойы күнделікті жүргізілетін вена ішіне инфузия арқылы 1 сағат ішінде енгізіледі (яғни, бүкіл емдеу циклына 5 доза). Жалпы тәуліктік доза 20 мг/м² аспауы тиіс; емдеу циклы ішінде жалпы доза 100 мг/м² аспауы тиіс. Цикл пациенттің клиникалық жауабына және байқалатын уыттануға қарай әр 4 апта сайын қайталану керек. Егер дозаны өткізіп алса, емдеу мүмкіндігінше жаңғыртылуы тиіс. Бұл режимді амбулаториялық жағдайларда пайдалануға болады.

Миелосупрессияны және онымен астасқан асқынуларды емдеу

Миелосупрессия және миелосупрессиямен байланысты жағымсыз реакциялар (тромбоцитопения, анемия, нейтропения және фебрильді нейтропения), ЖМЛ және МДС бар, емделген де, емделмеген де пациенттерде жиі болады. Миелосупрессия асқынуларына инфекция және қан кету жатады. Миелосупрессия және онымен астасқан асқынулар дамиды пациенттерде емдеуді төменде сипатталғандай модификациялауға болады:

ЖМЛ кезінде

Емдеуді, егер пациентте миелосупрессиямен байланысты төменде сипатталғандай асқынулар білінсе, емдеуші дәрігер шешімімен кейінге қалдыруға болады:

- фебрильді нейтропения ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ температура және нейтрофилдердің $< 1000/\text{мкл}$ абсолютті саны);
- белсенді вирустық, бактериялық немесе зеңдік инфекция (мысалы, инфекцияға қарсы дәрілерді вена ішіне енгізу немесе ауқымды демеуші ем қажет болатын);
- қан кету (тромбоциттер саны $< 25000/\text{мкл}$ болғанда асқазан-ішек, несеп-жыныс жүйесі, өкпе немесе орталық жүйке жүйесіндегі кез келген қан құйылу).

Дакоген® препаратымен емдеуді талапқа сай емдеу аясында жоғарыда сипатталған жағдайлар жақсарған немесе тұрақтанған бойда жаңғыртуға болады (инфекцияға қарсы ем, гемотрансфузиялар немесе колония стимуляциялау факторларын қолдану).

Клиникалық зерттеулерде Дакоген® қабылдаған пациенттердің 1/3 шамасына дозаны кейінге қалдыру қажет болды. Дозаны азайту ұсынылмайды.

МДС кезінде

5 күндік дозалау режимі

Осы клиникалық жағдайда емдеуді оңтайландыру үшін дозаны азайту ұсынылмайды; доза төменде көрсетілгендей түзетілуі тиіс:

Алғашқы 3 цикл бойы дозалау режимін модификациялау

Емдеудің алғашқы циклдары кезінде 3 және 4 дәрежедегі цитопения типтік сипатта және МДС үдеу белгісі болып табылмайды. Емдеу басталғанша болған цитопения тура 3 емдеу циклына дейін сақталуы мүмкін.

Орташа нейтропения (нейтрофилдердің абсолютті саны $<1000/\text{мкл}$) аясында ем тиімділігін арттыру мақсатында алғашқы 3 цикл жүргізілгенде емдеу циклдары арасында стандартты аралықтармен толық дозалы емдеу курсы қатаң ұстану қажет. Емдеу мекемесінің нұсқауларына сәйкес, тура $500/\text{мкл}$ -ден жоғары гранулоциттер саны қалпына келгенше микробқа қарсы қатарлас профилактиканы қолдануға болады. Клиницисттер МДС бар пациенттерде инфекциялар профилактикасы немесе емдеу мақсатында осы уақыт ішінде колония стимуляциялау факторларын ертерек қолдану қажеттілігін де қарастыруы тиіс.

Сол сияқты, орташа тромбоцитопения аясында ем тиімділігін арттыру мақсатында (тромбоциттер саны $<25000/\text{мкл}$), қан кетудің даму жағдайларында тромбоцитарлық масса трансфузиясын қатарлас қолданумен емдеу циклдары арасындағы стандартты аралықтармен толық дозалы емдеу курсы қатаң ұстану қажет.

3 циклдан соң дозалау режимін модификациялау

Дозаны енгізу, кем дегенде, емдеумен байланысты болуы мүмкін келесі уыттану құбылыстары дамыған жағдайда кейінге қалдырылуы тиіс:

- миелосупрессиямен астасқан ауыр асқынулар (инфекцияға қарсы тиісті емге берілмейтін инфекциялар; тиісті емге берілмейтін қан кету)
- емдеу курсы басталған соң 6 апта және одан көп уақыт ішінде аурудың үдеу белгілері болмағанда, гипоцеллюлярлы сүйек кемігі ретінде анықталатын ұзаққа созылатын миелосупрессия (жасушалар қанығуы қалып шегінен 5% немесе одан аз).

Егер қалыпқа келуге (нейтрофилдердің $>1000/\text{мкл}$ және тромбоциттердің $>50000/\text{мкл}$ абсолютті саны) 8 аптадан көп уақыт қажет болса, пациентті препаратпен емдеуді тоқтатып, 8 апта аяқталған соң 7 күн бойы аурудың үдеуіне (сүйек кемігі аспиратын зерттеу арқылы) баға беру керек. Кем дегенде, 6 цикл бойы ем қабылдаған және емнің тиімді болуы жалғасатын пациенттерде келесі емдеу циклын кейінге қалдыру 8 апта шегінен шығып, ұзаққа созылуы мүмкін (үдеу болмаған жағдайда және емдеуші дәрігер шешімімен).

3 күндік дозалау режимі

Алғашқы 3 цикл ішінде дозалау режимін модификациялау

Емдеудің алғашқы циклдарына 3 және 4 дәрежедегі цитопения тән және ол МДС үдеу белгісі болып табылмайды. Емнің басталуына дейін болған цитопения тура 3 емдеу циклына дейін сақталуы мүмкін.

Алғашқы 3 цикл өткізілгенде, орташа нейтропения (нейтрофилдердің абсолютті саны $<1000/\text{мкл}$) аясында ем тиімділігін арттыру мақсатында,

емдеу циклдары арасындағы стандартты аралықтармен толық дозалы емдеу курсы қатаң ұстану қажет. Емдеу мекемесінің нұсқауларына сәйкес, микробқа қарсы қатарлас профилактиканы тура 500/мкл жоғары гранулоциттер саны қалыпқа келгенше қолдануға болады. Клиницисттер МДС бар пациенттерде инфекциялар профилактикасы немесе емдеу мақсатында осы уақыт ішінде колония стимуляциялау факторларын ертерек қолдану қажеттілігін де қарастыруы тиіс.

Сол сияқты, орташа тромбоцитопения аясында ем тиімділігін арттыру мақсатында (тромбоциттер саны <25000 /мкл), қан кету дамыған жағдайларда тромбоцитарлық масса трансфузиясын қатарлас қолданумен емдеу циклдары арасындағы стандартты аралықтармен толық дозалы емдеу курсы қатаң ұстану қажет.

3 циклдан соң дозалау режимін модификациялау

Егер препаратты қолдану салдары болып бағаланатын персистерлеуші цитопенияда(ларда) Дакоген® препаратымен емдеудің алдыңғы циклынан соң гематологиялық көрсеткіштердің (нейтрофилдердің >1000 /мкл және тромбоциттердің > 50000 /мкл абсолютті саны) қалыпқа келуіне 6 аптадан көп уақыт қажет болса, онда Дакоген® препаратымен келесі емдеу циклы кейінге қалдырылып, ал оның дозасы төменде берілген алгоритмге сай азайтылуы тиіс. Дозаны азайту химиялық емнің бүкіл курсы бойына сақталуы тиіс; дозаны қайта арттыруға рұқсат етілмейді.

- 6 аптадан 8 аптаға дейін уақыт қажет болатын гематологиялық көрсеткіштердің қалыпқа келуі – Дакоген® препаратымен кезекті емдеу циклын тура 2 аптаға дейін кейінге қалдырып, ем жаңғыртылғанда дозаны (33 мг/м^2 /тәулік, 99 мг/м^2 /цикл) әр 8 сағат сайын 11 мг/м^2 дейін азайту керек.

- 8 аптадан 10 аптаға дейін уақыт қажет болатын гематологиялық көрсеткіштердің қалыпқа келуі – Дакоген® препаратымен кезекті емдеу циклы 2 апта және одан көп уақытқа дейін кейінге қалдырылып, ал Дакоген® препаратының дозасы емді жаңғыртқанда әр 8 сағат сайын 11 мг/м^2 дейін (33 мг/м^2 /тәулік, 99 мг/м^2 /цикл) азайтылуы тиіс; әріқарай осы дозаны келесі емдеу циклдарында клиникалық көрсетілімдерге сәйкес сақтау қажет.

- 10 аптадан көп уақыт қажет болатын гематологиялық көрсеткіштердің қалыпқа келуі – пациентті препаратпен емдеуді тоқтатып, 10 апта аяқталған соң 7 күн бойы аурудың үдеуіне баға беру (сүйек кемігі аспираттары көмегімен) керек. Алайда, кем дегенде, 6 цикл бойы ем қабылдаған және емнің тиімді болуы жалғасатын пациенттерде Дакоген® препаратымен кезекті емдеу циклын кейінге қалдыру 10 апта шегінен шығып, ұзаққа созылуы мүмкін (үдеу болмаған жағдайда және емдеуші дәрігер шешімі бойынша).

Педиатрияда қолдану

Препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі <18 жастағы балаларда анықталмаған. Деректер жоқ.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерге зерттеулер жүргізілмеген. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету қажеттілігі бағаланбаған. Егер бауыр функциясының нашарлауы білінсе, пациенттердің жай-күйіне мұқият мониторинг қажет.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде зерттеулер жүргізілмеген. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету қажеттілігі бағаланбаған.

Препаратты дайындау және онымен жұмыс істеу ережелері

Препарат ерітіндісін теріге тигізбеуге тырысу, қорғағыш қолғапты кию керек. Цитоуытты дәрілік препараттармен жұмыс жасау жөнінде стандартты емшара қолданылуы тиіс.

Лиофилизат асептикалық жағдайларда инъекцияға арналған 10 мл стерильді суда ерітеді. Ерітуден кейін алынған ерітіндінің әр миллилитрінде рН 6.7-7.3 тұсында шамамен 5.0 мг децитабин бар. Ерітуден соң 15 минут ішінде препаратты инфузиялық ерітіндімен (0.9% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% глюкоза ерітіндісімен) 0.15-1.0 мг/мл соңғы концентрациясына дейін сұйылтып, кідіріссіз енгізеді.

Егер ерітіндіні (инъекцияға арналған 10 мл стерильді судағы концентрат) дайындаудан кейін 15 минут ішінде пайдалану көзделмесе, дайындалған ерітіндіні салқын (2°C - 8°C) инфузиялық ерітіндімен (0.9% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% глюкоза ерітіндісімен) децитабиннің 0.15-1.0 мг/мл соңғы концентрациясына дейін қосымша сұйылтып, 2°C - 8°C температурада 3 сағаттан асырмай, кейіннен енгізер алдында бөлме температурасында (20°C - 25°C) 1 сағаттан асырмай сақтау керек.

Дакоген® препараты басқа препараттарды енгізу үшін пайдаланылған сол инфузиялық жүйе арқылы енгізуге болмайды. Бұл дәрілік препарат тек бір рет пайдалануға ғана арналған. Қолданылмаған дәрілік препаратты немесе қалдықты белгіленген ережеге сай жою керек.

Жағымсыз әсерлері

Дакоген® препаратымен емделу кезінде білінген ең көп жиі жағымсыз реакциялар (≥35%) пирексия, анемия және тромбоцитопения болды.

Ең көп жиі 3/4 дәрежедегі жағымсыз реакцияларға (≥20%) пневмония, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильді нейтропения және анемия жатады.

Клиникалық зерттеулерде Дакоген® препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 30%-да және салыстыру препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 25%-да емделу кезінде немесе зерттелетін препараттың соңғы дозасын қабылдаудан кейін 30 күн ішінде өліммен аяқталатын жағымсыз әсерлер байқалды.

Дакоген® препаратымен емделу тобындағы әйелдерде, ерлермен салыстырғанда, жағымсыз әсерлер салдарынан емдеуді тоқтату жиілігі жоғары болды (43% қарсы 32%).

1 кестеде Дакоген® препаратымен ем қабылдаған ЖМЛ бар 293 пациентте білінген жағымсыз реакциялар берілген. Кестеде ЖМЛ клиникалық зерттеулерінен және постмаркетингтік қолдану тәжірибесінен алынған деректер берілген. Жағымсыз реакциялар жиілік санатына сәйкес тізбеленген. Жиілік санаттары келесі үлгіде белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін) және жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін). Әр топтың шегінде жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің кему ретімен берілген.

1 кесте Дакоген® препаратын қолдану кезінде анықталған жағымсыз реакциялар

Ағзалар жүйесі класы	Жиілігі (барлық дәрежелері)	Жағымсыз реакция	Жиілігі	
			Барлық дәрежелері ^a (%)	3-4 ^a дәрежелері (%)
Инфекциялар және инвазиялар	өте жиі	пневмония*	24	20
		несеп шығару жолдарының инфекциялары*	15	7
		басқа да барлық инфекциялар (вирустық, бактериялық, зеңдік)*, ^{b, c, d}	63	39
	жиі	сепсистік шок*	6	4
		сепсис*	9	8
		синусит	3	1
Қан және лимфа жүйесінің бұзылулары	өте жиі	фебрильді нейтропения*	34	32
		нейтропения*	32	30
		тромбоцитопения* ^e	41	38
		анемия	38	31
		лейкопения	20	18
	жиі емес	панцитопения*	<1	<1
Иммундық жүйенің бұзылулары	жиі	аса жоғары сезімталдық, анафилаксиялық реакцияны ^f қоса	1	<1
Жүйке жүйесінің бұзылулары	өте жиі	бас ауыру	16	1
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	өте жиі	эпистаксис (мұрыннан қан кету)	14	2
	белгісіз	өкпенің интерстициальді ауруы	белгісіз	белгісіз
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	өте жиі	диарея	31	2
		құсу	18	1
		жүрек айну	33	<1
	жиі	стоматит	7	1
белгісіз	энтероколит,	белгісіз	белгісіз	

		нейтропениялық колитті қоса, соқыр ішек қабынуы*		
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	жиі емес	жедел фебрильді нейтрофильді дерматоз (Свит синдромы)	<1	қолданымсыз
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі жай-күйлер	өте жиі	пирексия (қызба)	48	9

^a Ұлттық обыр институтының жағымсыз әсерлер дәрежелерінің нашар критерийлерінің жалпы терминологиясы

^b пневмонияны, несеп шығару жолдарының инфекцияларын, сепсисті, сепсистік шок пен синуситті қоспағанда

^c DАСО-016 зерттеуінде ең жиі білінген «басқа инфекциялар»: ауыз қуысының герпесі, ауыз қуысының кандидозы, фарингит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, целлюлит, бронхит, назофарингит болды

^d инфекциялық энтероколитті қоса

^e тромбоцитопениямен байланысты, соның ішінде, өліммен аяқталған қан кетулерді қоса

^f аса жоғары сезімталдық, дәрілерге аса жоғары сезімталдық, анафилаксиялық реакция, анафилаксиялық шок, анафилактоидты реакция, анафилактоидты шок қолдануға ұтымды терминдерін қоса

* - өліммен аяқталатын құбылыстарды қоса

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы:

Гематологиялық жағымсыз әсерлер

Дакоген® препаратын емдеуге байланысты ең көп жиі анықталған гематологиялық жағымсыз реакцияларға фебрильді нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия және лейкопения жатады.

Дакоген® препаратын қабылдаған пациенттерде ауыр тромбоцитопения аясында миға (ОЖЖ) қан құйылу (2%) және асқазан-ішектен қан кету (2%) сияқты кейбіреуі өліммен аяқталуға алып келген күрделі жағымсыз реакциялар білінді.

Гематологиялық жағымсыз реакцияларды емдеу үшін қанның формалы элементтерінің санын тұрақты бақылау, ал қажет болса, дер мезгілінде демеуші ем дәрілерін қолдану керек. Нейтропенияны емдеуге арналған демеуші емнің шаралары профилактикалық мақсатта антибиотиктер және/немесе өсу факторларымен демеуші ем (мысалы, гранулоцитарлы колония стимуляциялау факторы) қолдануды және қолданылатын клиникалық тәжірибеге сәйкес анемия немесе тромбоцитопенияны емдеу үшін қан препараттарын трансфузиялауды қамтиды. Децитабин қолдануды кейінге қалдыру талап етілетін жағдайлар «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде сипатталған.

Инфекциялар және инвазиялар

Дакоген® препаратын қабылдаған пациенттерде сепсистік шок, сепсис, пневмония және басқа инфекциялар (вирустық, бактериялық және зеңдік)

сияқты өліммен аяқталу қаупі зор күрделі инфекциялық жағымсыз реакциялар білінген.

Асқазан-ішек бұзылыстары

Децитабинмен емделу кезінде энтероколит көріністерінің жағдайлары, соның ішінде нейтропениялық колит, соқыр ішектің қабынуы білінді. Энтероколит сепсис асқынуларына әкелуі және өліммен аяқталумен астасуы мүмкін.

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар

Децитабин алған пациенттерде инфекциялық этиологиясының белгілері болмағанда өкпенің интерстициальді ауруының (пневмония және өкпе фиброзын түзетін өкпе инфильтраттарын қоса) даму жағдайлары анықталды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- децитабинге немесе препараттың кез келген компонентіне белгілі аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- балалар және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге (тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Децитабинмен дәрілік өзара әрекеттесудің ресми клиникалық зерттеулері жүргізілмеген.

Бірізді фосфорлану (жасуша ішіндегі фосфокиназалар қызметі арқылы) және/немесе децитабин белсенділігін жоюға қатысатын ферменттермен (мысалы, цитидиндеаминаза) метаболизденетін басқа препараттармен дәрілік өзара әрекеттесу ықтималдығы бар. Сол себепті, осы дәрілік препараттарды Дакоген® препаратымен бірге қолданғанда сақ болу керек.

Бірге қолданылатын препараттардың децитабинге ықпалы

Метаболизмдік дәрілік өзара әрекеттесулердің СҮР450 цитохромы жүйесі арқылы дамуы күтілмейді, өйткені децитабин метаболизмі осы жүйе арқылы емес, тотықтыратын дезаминделу көмегімен жүзеге асады.

Децитабиннің бірге қолданылатын препараттарға ықпалы

In vitro қан плазмасы ақуыздарымен байланысу дәрежесінің (<1%) төмен екенін ескеріп, децитабиннің бірге қолданылатын препараттарды олардың плазма ақуыздарымен байланыстарынан ығыстырып шығару ықтималдығы аз. Децитабиннің *in vitro* Р-гр арқылы тасымалдаудың әлсіз тежегіші екені көрсетілді, демек, оның бірге қолданылатын препараттардың Р-гр арқылы тасымалдануына ықпал етуі күтілмейді.

Айрықша нұсқаулар

Миелосупрессия

МДС немесе ЖМЛ бар пациенттерде білінетін инфекциялар мен қан кетулерді қоса, миелосупрессия және миелосупрессияның асқынулары Дакоген® препаратымен емделу кезінде өршуі мүмкін. Осыған орай,

пациенттерде өліммен аяқталу қаупі зор ауыр инфекциялардың (патогендердің кез келген, бактериялық, зендік немесе вирустық түрінен туындаған) даму қаупі жоғары болады. Пациенттерде инфекция жұқтыру белгілері мен симптомдарының бар-жоғы қадағаланып, қажетті шаралар шұғыл қабылдануы тиіс. Клиникалық зерттеулерде пациенттердің көпшілігінде 3/4 дәрежедегі бастапқы миелосупрессия білінген. Көпшілік жағдайларда 2 дәрежедегі бастапқы бұзылулары бар пациенттерде миелосупрессия ауырлығының өршуі байқалды, аталған пациенттерде миелосупрессия ауырлығының өршу жиілігі бастапқы бұзылулары 1 немесе 0 дәрежеде болған пациенттермен салыстырғанда жоғары болды. Дакоген® препаратынан туындаған миелосупрессия қайтымды болады. Толық қан талдауы мен тромбоциттер санын есептеу клиникалық көрсеткіштерге сәйкес және әр емдеу циклының алдында жүйелі орындалуы тиіс. Миелосупрессия немесе оның асқынулары болғанда Дакоген® препаратымен емдеуді тоқтатуға және/немесе демеуші емшараларды бастауға болады.

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар

Децитабин алған пациенттерде инфекциялық этиологиясының белгілері болмағанда өкпенің интерстициальді (ӨИА) ауруының (пневмония және өкпе фиброзын түзетін өкпе инфильтраттарын қоса) даму жағдайлары анықталды. ӨИА жоққа шығару мақсатында өкпе симптомдарының жедел басталуы немесе түсініксіз нашарлауы болатын пациенттерде мұқият бағалау жүргізу керек. ӨИА расталған жағдайда тиісінше ем бастау керек.

Бауыр функциясының бұзылуы

Дакоген® препаратын бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолдану анықталмаған. Дакоген® препаратын бауыр функциясы бұзылған пациенттерге енгізгенде сақ болып, аталған пациенттерді мұқият қадағалап отыру керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Дакоген® препаратын бүйрек функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде қолдану зерттелмеген. Дакоген® препаратын бүйрек функциясының бұзылуы ауыр (креатинин клиренсі <30 мл/мин) пациенттерде қолданғанда сақ болып, осы пациенттерді мұқият қадағалап отыру керек.

Жүрек аурулары

Ауыр іркілісті жүрек жеткіліксіздігі немесе анамнезінде клиникалық тұрғыда тұрақсыз жүрек ауруы бар пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды, демек, пациенттердің осы тобында Дакоген® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Дәрілік препараттың қосымша заттары

Құтыдағы осы дәрілік препарат құрамында 0.5 ммоль калий бар. Вена ішіне енгізуге арналған ерітіндіні ерітуден және сұйылтудан кейін, дәрілік препаратта сұйылтуға арналған инфузиялық ерітінді көлеміне қарай бір дозасына 1-10 ммоль калий болады. Оны препарат бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде немесе калий бақыланатын диетада жүрген пациенттерде қолданылғанда ескеру қажет. Құтыдағы осы дәрілік препарат

құрамында 0.29 ммоль натрий бар. Вена ішіне енгізуге арналған ерітіндіні ерітуден және сұйылтудан кейін, дәрілік препарат құрамында сұйылтуға арналған инфузиялық ерітінді көлеміне қарай бір дозасына 0.6-6 ммоль натрий болады. Оны препарат натрий бақыланатын диетада жүрген пациенттерде қолданылғанда ескеру қажет.

Жүктілік және лактация кезеңі

Дакоген® жүктілік кезінде және тиімді контрацепция құралдарын пайдаланбайтын ұрпақ өрбіту қуаты сақталған әйелдерде қолданылмауы тиіс. Дакоген® препаратымен емделу аясында жүкті болып қалса, пациент әйел шаранаға төнетін зор қауіптіліктен хабардар болуы тиіс.

Ұрпақ өрбіту қуаты сақталған әйелдерге Дакоген® препаратымен емделу кезінде тиімді контрацепция құралдарын пайдалануға және жүкті болып қалмауға кеңес беру керек. Дакоген® препаратымен емделуден кейінгі жүктіліктің дамуы қауіпсіз болатын уақыт кезеңі белгісіз. Дакоген® препаратын гормональді контрацептивтермен қолдану зерттелмеген. Дакоген® препаратымен емделу салдарынан бедеуліктің даму ықтималдығы себепті, ұрпақ өрбіту қуаты сақталған әйелдерге Дакоген® препаратымен емдеу басталғанша ооциттер криоконсервациясына қатысты кеңес алу керек.

Децитабин немесе оның метаболиттерінің емшек сүтімен шығарылуы белгісіз. Дакоген® препаратын емшекпен қоректендіру кезеңінде қолдану қарсы көрсетілгенді, сондықтан Дакоген® препаратымен емделу қажет болғанда бала емізуді тоқтату керек.

Ерлерде қолдану

Ерлерге Дакоген® препаратымен емделу кезінде және ем аяқтаған соң 3 ай бойы тиімді контрацепция құралдарын пайдалану және сәби сүю мүмкіндігіне жол бермеу қажеттілігі ескертілуі тиіс. Дакоген® препаратымен емделу салдарынан белсіздіктің даму мүмкіндігіне орай, ерлер Дакоген® препаратымен емдеу басталғанша шәуһетті консервациялауға қатысты кеңес алу керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Дакоген® препараты көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне орташа ықпалын тигізеді. Пациенттер емделу кезінде оларда анемия сияқты жағымсыз реакциялардың туындауы мүмкін екенінен хабарлану керек. Осыған байланысты, автокөлік жүргізу және қауіптілігі зор механизмдерді басқару кезінде сақтық шараларын қадағалау ұсынылады.

Артық дозалануы

Адамда тікелей артық дозалану тәжірибесі байқалмаған, арнайы антидоты жоқ. Препаратты емдік дозалардан 20 есеге асып кететін дозаларда қолданғанда, ұзаққа созылған нейтропения мен тромбоцитопенияны қоса, миелосупрессия жиілігінің жоғары екені байқалды. Уыттану, препараттың

жағымсыз реакциялар ағымының өршуі, көбінесе миелосупрессия түрінде көрініс берді. Артық дозаланғанда демеуші ем қолданылуы тиіс.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 50 мг лиофилизат.

Құрамында 50 мг децитабин бар лиофилизат диаметрі 20 мм бромбутил-резеңке шектегіші және бір реттік алюминий қақпағы бар, көлемі 20 мл, I типті мөлдір шыны құтыға салынады.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, түпнұсқалық қаптамасында, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Егер дайындалған ерітіндіні (инъекцияға арналған 10 мл стерильді судағы концентрат) 15 минут ішінде пайдалану жоспарланбаса, дайындалған ерітіндіні салқын (2°C - 8°C) инфузиялық ерітіндімен (0.9% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% глюкоза ерітіндісімен) децитабиннің 0.15-1.0 мг/мл соңғы концентрациясына дейін сұйылту қажет. Алынған ерітіндіні 2°C - 8°C кезінде 3 сағаттан асырмай, кейіннен енгізер алдында бөлме температурасында (20°C - 25°C) 1 сағаттан асырмай сақтау керек.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Фармакемие Б.В., Свенсвег 5, 2003 RN Хаарлем, Нидерланды.

Қаптаушы

Янссен Фармацевтика НВ., Бельгия.

Тіркеу куәлігінің иесі

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильон
Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com