

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «05» июля 2018 г.
№ N015872

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ДАКОГЕН®**

Торговое название

Дакоген®

Международное непатентованное название

Децитабин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг

Состав

Один флакон содержит

активное вещество - децитабин 50 мг,

вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, 1 М раствор натрия гидроксида, 1 М кислота хлороводородная

Описание

Компактная или порошкообразная масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Децитабин.

Код АТХ L01BC08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Децитабин демонстрирует линейную фармакокинетическую, после внутривенной инфузии равновесные концентрации достигаются в течение 0.5 часа. Параметры фармакокинетики не зависят от времени (не изменяются от цикла к циклу), и при использовании этого режима дозирования не наблюдается накопления препарата. Связывание децитабина с белками плазмы крови крайне низкое (<1%).

Фармакокинетические параметры децитабина были изучены с использованием 5-дневного режима (20 мг/м² 1-часовая инфузия 5 дней

каждые 4 недели) и 3-дневного режима (15 мг/м² 3-х часовая инфузия каждые 8 часов, 3 дня каждые 6 недель) у пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом. Для среднестатистического пациента (вес 70 кг/площадь поверхности тела 1.73 м²) основные фармакокинетические параметры децитабина приведены в таблице.

Параметр	5-дневный режим		3-дневный режим	
	Прогнозируемое значение	95% ДИ	Прогнозируемое значение	95% ДИ
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
Vdss (l)	116	84.1-153	49.6	34.9-65.5
CL (L/h)	298	249-359	201	168-241

C_{max} (ng/ml)-максимальная концентрация

AUC_{cum} (ng.h/ml)- площадь под кривой плазменная концентрация-время

t_{1/2} (min)-период полувыведения

Vdss (l)- средний объем распределения в равновесном состоянии

CL (L/h)- общий клиренс

Внутри клетки децитабин активируется путем последовательного фосфорилирования фосфокиназами до соответствующего трифосфата, который затем встраивается в ДНК с помощью ДНК-полимеразы.

Система цитохрома P450 не участвует в метаболизме децитабина.

Около 90% введенной дозы децитабина (4% - в виде неизмененного препарата) экскретируется с мочой.

Фармакокинетика децитабина не зависит от расы, пола, возраста.

Анализ имеющихся данных исследований фармакокинетических параметров децитабина не показал значительной зависимости этих параметров от нормального клиренса креатинина, как показателя функции почек.

Согласно результатам этих исследований можно отметить, что децитабин не влияет на пациентов с нарушением функции почек.

Фармакодинамика

Дакоген[®] представляет собой аналог нуклеозида цитозина, который в низких дозах селективно ингибирует активность ДНК-метилтрансфераз, приводя к гипометилированию промотора генов-супрессоров, результатом чего становится реактивация опухолевых генов-супрессоров, индукция клеточной дифференциации или клеточное старение, за которым следует запрограммированная гибель клеток. За счет реактивации опухолевых генов-супрессоров, индукции клеточной дифференциации улучшается способность клеток-предшественников к дифференциации и созреванию, что приводит к восстановлению красных кровяных клеток, и/или лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

Показания к применению

- миелодиспластический синдромом (МДС), включая ранее леченный и не леченный, впервые возникшие *de novo* и вторичные МДС всех подтипов (согласно французско-американо-британской классификации (FAB)) и всех групп риска (согласно Международной прогностической системе (IPSS)): промежуточный-1, промежуточный-2 и высокий риск у взрослых
- впервые диагностированный *de novo* или вторичный острый миелолейкоз (ОМЛ) (согласно классификации ВОЗ), которым не подходит стандартная индукционная терапия.

Способ применения и дозы

Дакоген® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт использования химиотерапевтических средств.

Дакоген® вводится путем внутривенной инфузии. Установки центрального венозного катетера не требуется.

Дозирование

Существуют 2 рекомендуемых режима применения препарата Дакоген®: 5-дневный режим при лечении ОМЛ и 3-дневный или 5-дневный режим при лечении МДС. При применении любого из этих режимов рекомендуется, чтобы пациенты получили, как минимум, 4 цикла терапии; однако, достижение клинического ответа может потребовать более 4 циклов лечения. Лечение можно продолжать до тех пор, пока у пациента наблюдается клинический ответ или стабилизация заболевания, т.е., отсутствуют признаки прогрессирования заболевания.

Если после 4-х циклов гематологические показатели пациента (в частности, количество тромбоцитов или абсолютное количество нейтрофилов) не вернулись к уровням до лечения, или, если имеет место прогрессирование заболевания (повышается количество бластных клеток в периферической крови, или ухудшаются показатели количества бластных клеток в костном мозге), терапия может расцениваться как неэффективная, и в этом случае следует рассмотреть альтернативные методы лечения.

Премедикация с целью профилактики тошноты и рвоты в рутинной практике не проводится, но может применяться при необходимости.

Схема лечения при остром миелолейкозе

В цикле лечения Дакоген® вводится в дозе 20 мг/м² площади поверхности тела путем внутривенной инфузии в течение более 1 ч, повторяемой ежедневно на протяжении 5 последовательных дней (то есть, в целом 5 доз на цикл лечения). Общая суточная доза не должна превышать 20 мг/м²; общая доза на цикл лечения не должна превышать 100 мг/м². Цикл следует повторять каждые 4 недели, в зависимости от клинического ответа пациента и наблюдаемой токсичности.

Если доза пропущена, лечение должно быть возобновлено как можно скорее. Можно использовать этот режим в амбулаторных условиях.

Схемы лечения при миелодиспластическом синдроме

3-дневный режим дозирования при лечении МДС

В цикле лечения Дакоген® вводится в течение 3-х последовательных дней в фиксированной дозе 15 мг/м² площади поверхности тела в течение 3-часового периода времени каждые 8 часов (то есть, в целом 9 доз на цикл лечения). Этот цикл повторяется примерно каждые 6 недель в зависимости от клинического ответа пациента и наблюдаемой токсичности. Общая суточная доза не должна превышать 45 мг/м²; общая доза на цикл лечения не должна превышать 135 мг/м². Если доза пропущена, лечение должно быть возобновлено как можно скорее.

5-дневный режим дозирования при лечении МДС

В цикле лечения Дакоген® вводится в дозе 20 мг/м² площади поверхности тела путем внутривенной инфузии в течение 1 часа, проводимой ежедневно на протяжении 5 последовательных дней (то есть, в целом 5 доз на цикл лечения). Общая суточная доза не должна превышать 20 мг/м²; общая доза на цикл лечения не должна превышать 100 мг/м². Цикл следует повторять каждые 4 недели, в зависимости от клинического ответа пациента и наблюдаемой токсичности. Если доза пропущена, лечение должно быть возобновлено как можно скорее. Можно использовать этот режим в амбулаторных условиях.

Лечение миелосупрессии и ассоциированных осложнений

Миелосупрессия и побочные реакции, связанные с миелосупрессией (тромбоцитопения, анемия, нейтропения и фебрильная нейтропения), являются частыми как у получавших лечение, так и у нелеченных пациентов с ОМЛ и МДС. Осложнения миелосупрессии включают инфекции и кровотечение. У пациентов, у которых развивается миелосупрессия и ассоциированные осложнения, лечение может быть модифицировано так, как описано ниже:

При ОМЛ

Лечение может быть отложено по усмотрению лечащего врача, если у пациента отмечаются связанные с миелосупрессией осложнения, такие как те, которые описаны ниже:

- фебрильная нейтропения (температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ и абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$);
- активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (например, требующая внутривенного введения противомикробных средств или расширенного поддерживающего лечения);
- кровотечение (желудочно-кишечное, мочеполовое, легочное при количестве тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или любое кровоизлияние в центральной нервной системе).

Лечение препаратом Дакоген® может быть возобновлено, как только вышеописанные состояния улучшатся или стабилизируются на фоне адекватного лечения (противомикробная терапия, гемотрансфузии или применение колониестимулирующих факторов).

В клинических исследованиях приблизительно 1/3 пациентов принимавших Дакоген®, потребовалась отсрочка дозы. Снижение дозы не рекомендуется.

При МДС

5-дневный режим дозирования

В этой клинической ситуации для оптимизации лечения снижение дозы не рекомендуется; доза должна быть откорректирована, как указано ниже:

Модификации режима дозирования в течение первых 3-х циклов

Во время первых циклов лечения цитопения 3 и 4 степени типична и не является признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до 3-го цикла лечения.

При проведении первых 3-х циклов, с целью повышения эффективности терапии на фоне умеренной нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$), необходимо строго придерживаться полного курса лечения со стандартными интервалами между циклами лечения. Сопутствующая противомикробная профилактика, в соответствии с рекомендациями лечебного учреждения, может применяться вплоть до восстановления количества гранулоцитов выше $500/\text{мкл}$. Клиницисты должны также рассмотреть необходимость раннего применения колониестимулирующих факторов в течение этого времени с целью профилактики или лечения инфекций у пациентов с МДС.

Аналогичным образом, с целью повышения эффективности терапии на фоне умеренной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<25000/\text{мкл}$) необходимо строго придерживаться полного курса лечения со стандартными интервалами между лечебными циклами с сопутствующим применением трансфузий тромбоцитарной массы в случаях развития кровотечений.

Модификации режима дозирования после 3-х циклов

Введение дозы должно быть отложено в случае развития следующих токсических явлений, которые, по меньшей мере, могли быть связаны с лечением:

- тяжелые осложнения, ассоциированные с миелосупрессией (инфекции, не поддающиеся соответствующей противомикробной терапии; кровотечение, не поддающееся соответствующей терапии)
- длительная миелосупрессия, определяемая как гипоцеллюлярный костный мозг (насыщенность клетками 5% от нормы или менее) при отсутствии признаков прогрессирования заболевания в течение 6 и более недель после начала курса терапии.

Если восстановление (абсолютное количество нейтрофилов $>1000/\text{мкл}$ и тромбоцитов $>50000/\text{мкл}$) требует более 8 недель, лечение пациента препаратом следует прекратить и оценить на предмет прогрессирования заболевания (посредством исследования аспирата костного мозга) в течение 7 дней после окончания 8 недель. У пациентов, которые получали лечение в течение, как минимум, 6 циклов, и у которых терапия продолжает быть эффективной, может быть допущена более длительная, выходящая за рамки 8 недель, отсрочка введения следующего цикла терапии (при условии отсутствия прогрессирования и по усмотрению лечащего врача).

3-дневный режим дозирования

Модификации режима дозирования в течение первых 3-х циклов

Во время первых циклов лечения цитопения 3 и 4 степени типична, и не является признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до 3-го цикла лечения.

При проведении первых 3-х циклов, с целью повышения эффективности терапии на фоне умеренной нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$), необходимо строго придерживаться полного курса лечения со стандартными интервалами между циклами лечения. Сопутствующая противомикробная профилактика, в соответствии с рекомендациями лечебного учреждения, может применяться вплоть до восстановления количества гранулоцитов выше $500/\text{мкл}$. Клиницисты должны также рассмотреть необходимость раннего применения колониестимулирующих факторов в течение этого времени с целью профилактики или лечения инфекций у пациентов с МДС.

Аналогичным образом, с целью повышения эффективности терапии на фоне умеренной тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<25000/\text{мкл}$) необходимо строго придерживаться полного курса лечения со стандартными интервалами между лечебными циклами с сопутствующим применением трансфузий тромбоцитарной массы в случаях развития кровотечений.

Модификации режима дозирования после 3 циклов

Если восстановление гематологических показателей (абсолютное количество нейтрофилов $>1000/\text{мкл}$ и тромбоцитов $>50000/\text{мкл}$) после предыдущего цикла лечения препаратом Дакоген® при персистирующей цитопении(-ях), которая расценивается как следствие применения препарата, требует более 6 недель, то следующий цикл терапии препаратом Дакоген® должен быть отсрочен, а его дозировка снижена согласно приведенному ниже алгоритму. Снижение доз должно сохраняться в течение всего курса химиотерапии; повторное повышение дозы запрещено.

- Восстановление гематологических показателей, требующее от 6 недель до 8 недель – очередной цикл лечения препаратом Дакоген® следует отложить вплоть до 2-х недель и снизить дозу до $11 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 8 часов ($33 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, $99 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{цикл}$) при возобновлении терапии.

- Восстановление гематологических показателей, требующее от 8 недель до 10 недель – очередной цикл лечения препаратом Дакоген® должен быть отложен до 2-х недель и более, а доза препарата Дакоген® снижена до $11 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 8 часов ($33 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, $99 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{цикл}$) при возобновлении терапии; далее необходимо придерживаться этой дозы в последующих циклах терапии в соответствии с клиническими показаниями.

- Восстановление гематологических показателей, требующее более 10 недель – следует прекратить лечение пациента препаратом и оценить на предмет прогрессирования заболевания (с помощью аспиратов костного мозга) в течение 7 дней после окончания 10 недель. Однако, у пациентов,

которые получили лечение в течение, как минимум, 6 циклов, и у которых, терапия продолжает быть эффективной, может быть допущена более длительная, выходящая за рамки 10 недель отсрочка очередного цикла лечения препаратом Дакоген® (при условии отсутствия прогрессирования и по усмотрению лечащего врача).

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей <18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Нарушение функции печени

Исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. Необходимость коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени не оценивалась. Если отмечается ухудшение функции печени, необходим тщательный мониторинг состояния пациентов.

Нарушение функции почек

Исследования у пациентов с нарушением функции почек не проводились. Необходимость коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не оценивалась.

Приготовление и правила обращения с препаратом

Следует избегать контакта раствора препарата с кожей, необходимо надевать защитные перчатки. Должны применяться стандартные процедуры по работе с цитотоксическими лекарственными препаратами.

Лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. После растворения каждый миллилитр полученного раствора содержит примерно 5.0 мг децитабина при pH 6.7-7.3. В течение 15 минут после растворения препарат дополнительно разводят инфузионным раствором (0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы) до конечной концентрации 0.15-1.0 мг/мл и вводят незамедлительно.

Если раствор (концентрат в 10 мл стерильной воды для инъекций) не предполагается использовать в течение 15 минут после приготовления, то приготовленный раствор дополнительно разводят холодным (2°C - 8°C) инфузионным раствором (0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы) до конечной концентрации 0.15-1.0 мг/мл децитабина и хранят не более 3 часов при температуре 2°C - 8°C с последующим доведением до комнатной температуры (20°C - 25°C) в течение не более 1 часа, при перед введением.

Препарат Дакоген® не должен вводиться через ту же инфузионную систему, которая использовалась для введения других препаратов.

Данный лекарственный препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с установленными правилами.

Побочные действия

Наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 35\%$), которые отмечались во время лечения препаратом Дакоген® были: пирексия, анемия и тромбоцитопения.

Наиболее частые побочные реакции 3/4 степени ($\geq 20\%$) включали пневмонию, тромбоцитопению, нейтропению, фебрильную нейтропению и анемию.

В клинических исследованиях у 30% пациентов, получавших лечение препаратом Дакоген® и у 25% пациентов, получавших лечение препаратом сравнения наблюдались побочные действия с летальным исходом во время лечения или в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

В группе лечения препаратом Дакоген® более высокая частота прекращения лечения из-за побочных эффектов отмечалась у женщин по сравнению с мужчинами (43% против 32%)

В таблице 1 приведены побочные реакции, отмечавшиеся у 293 пациентов с ОМЛ, принимавших лечение препаратом Дакоген®. В таблице представлены данные из клинических исследований ОМЛ и из постмаркетингового опыта применения. Побочные реакции перечислены в соответствии с категорией частоты. Категории частоты определялись следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

В пределах каждой группы побочные реакции представлены в порядке убывания степени тяжести.

Таблица 1. Побочные реакции выявленные при применении препарата Дакоген®

Класс системы органов	Частота (все степени)	Побочная реакция	Частота	
			Все степени ^a (%)	Степени 3-4 ^a (%)
Инфекции и инвазии	очень часто	пневмония*	24	20
		инфекции мочевыводящих путей*	15	7
		все другие инфекции (вирусная, бактериальная, грибковая)*, ^{b, c, d}	63	39
	часто	септический шок*	6	4
		сепсис*	9	8
		синусит	3	1
Нарушения крови и лимфатической системы	очень часто	фебрильная нейтропения*	34	32
		нейтропения*	32	30
		тромбоцитопения*, ^c	41	38
		анемия	38	31
		лейкопения	20	18
	не часто	панцитопения*	<1	<1
Нарушения иммунной	часто	гиперчувствительность, включая	1	<1

системы		анафилактическую реакцию ^f		
Нарушения нервной системы	очень часто	головная боль	16	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	очень часто	эпистаксис (носовое кровотечение)	14	2
	не известно	интерстициальная болезнь легких	не известно	не известно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	диарея	31	2
		рвота	18	1
		тошнота	33	<1
	часто	стоматит	7	1
	не известно	энтероколит, включая нейтропенический колит, воспаление слепой кишки*	не известно	не известно
Нарушения кожи и подкожных тканей	не часто	острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)	<1	не применимо
Общие нарушения и состояния в месте введения	очень часто	пирексия (лихорадка)	48	9

^a общая терминология худших критериев степеней побочных эффектов Национального института рака

^b за исключением пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, сепсиса, септического шока и синусита

^c наиболее часто отмечавшиеся «другие инфекции» в исследовании DACO-016 были: герпес полости рта, кандидоз полости рта, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, целлюлит, бронхит, назофарингит

^d включая инфекционный энтероколит

^e включая кровотечения, связанные с тромбоцитопенией, в том числе, с летальным исходом

^f включая термины предпочтительного употребления для гиперчувствительности, лекарственной гиперчувствительности, анафилактической реакции, анафилактического шока, анафилактоидной реакции, анафилактоидного шока

* включая явления с летальным исходом

Описание отдельных побочных реакций:

Гематологические побочные действия

Наиболее часто отмечавшиеся гематологические побочные реакции, связанные с лечением препарата Дакоген® включали фебрильную нейтропению, тромбоцитопению, нейтропению, анемию и лейкопению.

У пациентов, принимавших препарат Дакоген®, отмечались серьезные побочные реакции, некоторые из которых привели к летальному исходу, такие как кровоизлияния в мозг (ЦНС) (2%) и желудочно-кишечные кровотечения (2%) на фоне тяжелой тромбоцитопении.

Для лечения гематологических нежелательных реакций следует применять постоянный контроль количества форменных элементов крови и при необходимости, своевременное применение средств поддерживающей терапии. Меры поддерживающей терапии для лечения нейтропении включают профилактическое применение антибиотиков и/или поддерживающую терапию факторами роста (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), и трансфузии препаратов крови для лечения анемии или тромбоцитопении в соответствии с применяемой клинической практикой. Ситуации, в которых применение децитабина требуется отложить, описаны в разделе «Способ применения и дозы».

Инфекции и инвазии

У пациентов, принимавших препарат Дакоген[®], отмечались серьезные инфекционные побочные реакции, с потенциальным летальным исходом, такие как септический шок, сепсис, пневмония и другие инфекции (вирусные, бактериальные и грибковые).

Желудочно-кишечные расстройства

Во время лечения децитабином отмечались случаи проявлений энтероколита, в том числе нейтропенический колит, воспаление слепой кишки. Энтероколит может привести к септическим осложнениям и может ассоциироваться с летальным исходом.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

У пациентов, получавших децитабин, отмечались случаи развития интерстициальной болезни легких (включая легочные инфильтраты, организующуюся пневмонию и фиброз легких) при отсутствии признаков инфекционной этиологии.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к децитабину или любому компоненту препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Лекарственные взаимодействия

Официальных клинических исследований лекарственного взаимодействия с децитабином не проводилось.

Существует вероятность лекарственного взаимодействия с другими препаратами, которые, также, активируются посредством последовательного фосфорилирования (посредством деятельности внутриклеточных фосфокиназ) и/или метаболизируются ферментами, участвующими в инактивации децитабина (например, с цитидиндезаминазой). По этой причине, следует соблюдать осторожность при применении данных лекарственных препаратов совместно с препаратом Дакоген[®].

Влияние на децитабин совместно применяемых препаратов

Развития опосредованных системой цитохрома СYP450 метаболических лекарственных взаимодействий не ожидается, поскольку метаболизм децитабина не опосредован этой системой, а осуществляется с помощью окислительного дезаминирования.

Влияние децитабина на совместно применяемые препараты

Учитывая низкую степень связывания с белками плазмы крови *in vitro* (<1%), маловероятно, что децитабин будет вытеснять совместно применяемые препараты из их связей с белками плазмы. Показано, что децитабин является слабым ингибитором Р-gp-опосредованного транспорта *in vitro* и, следовательно, не ожидается, что он будет влиять на Р-gp-опосредованный транспорт совместно применяемых препаратов.

Особые указания

Миелосупрессия

Миелосупрессия и осложнения миелосупрессии, включая инфекции и кровотечения, которые отмечаются у пациентов с МДС или ОМЛ, могут усугубляться при лечении препаратом Дакоген®. В связи с этим, пациенты, находятся под повышенным риском развития тяжелых инфекций (вызванных любым из патогенов, бактериальным, грибковым или вирусным) с потенциальным летальным исходом. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов инфицирования и, незамедлительно принять необходимые меры. В клинических исследованиях у большинства пациентов отмечалась исходная миелосупрессия 3/4 степени. У пациентов с исходными нарушениями 2 степени, в большинстве случаев наблюдалось усугубление тяжести миелосупрессии, частота усугубления тяжести миелосупрессии у данных пациентов была выше в сравнении с пациентами, имевшими исходные нарушения 1 или 0 степени. Миелосупрессия, вызванная препаратом Дакоген®, является обратимой. Полный анализ крови и подсчет количества тромбоцитов должны выполняться регулярно, в соответствии с клиническими показаниями и перед каждым циклом лечения. При наличии миелосупрессии или ее осложнений лечение препаратом Дакоген® может быть прервано и/или начаты поддерживающие мероприятия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

У пациентов, получавших децитабин, отмечались случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ) (включая легочные инфильтраты, организирующуюся пневмонию и фиброз легких) при отсутствии признаков инфекционной этиологии. Необходимо провести тщательную оценку пациентов с острым началом или необъяснимым ухудшением легочных симптомов, с целью исключения ИБЛ. В случае подтверждения ИБЛ, следует начать соответствующее лечение.

Нарушения функции печени

Применение препарата Дакоген® у пациентов с нарушением функции печени не установлено. Следует соблюдать осторожность при введении препарата Дакоген® пациентам с нарушениями функции печени и проводить тщательное наблюдение за данными пациентами.

Нарушения функции почек

Применение препарата Дакоген® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не изучалось. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Дакоген® у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и проводить тщательное наблюдение за данными пациентами.

Заболевания сердца

Пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или с клинически нестабильным заболеванием сердца в анамнезе были исключены из клинических исследований и, следовательно, безопасность и эффективность препарата Дакоген® у данной группы пациентов не установлена.

Вспомогательные вещества лекарственного препарата

Данный лекарственный препарат содержит 0.5 ммоль калия во флаконе. После растворения и разведения раствора для внутривенного введения, лекарственный препарат содержит 1-10 ммоль калия на дозу в зависимости от объема инфузионного раствора для разведения. Это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов со сниженной функцией почек или у пациентов, находящихся на диете с контролем калия.

Данный лекарственный препарат содержит 0.29 ммоль натрия во флаконе. После растворения и разведения раствора для внутривенного введения, лекарственный препарат содержит 0.6-6 ммоль натрия на дозу в зависимости от объема инфузионного раствора для разведения. Это необходимо учитывать при применении препарата у пациентов, находящихся на диете с контролем натрия.

Беременность и период лактации

Дакоген® не должен применяться во время беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих эффективные средства контрацепции. При наступлении беременности на фоне лечения препаратом Дакоген®, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные средства контрацепции и избегать наступления беременности во время лечения препаратом Дакоген®. Период времени после лечения препаратом Дакоген®, после которого развитие беременности будет безопасно, неизвестен. Применение препарата Дакоген® с гормональными контрацептивами не изучено. По причине вероятности развития бесплодия вследствие терапии препаратом Дакоген®, женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует обратиться за консультацией относительно криоконсервации ооцитов до начала лечения препаратом Дакоген®.

Неизвестно, выводится ли децитабин или его метаболиты с грудным молоком. Применение препарата Дакоген® в период грудного вскармливания противопоказано, поэтому, при необходимости лечения препаратом Дакоген®, грудное вскармливание следует прекратить.

Применение у мужчин

Мужчины должны использовать эффективные средства контрацепции и быть предупреждены о необходимости предотвращения возможности зачатия ребенка во время терапии препаратом Дакоген® и в течение 3 месяцев после завершения лечения. Ввиду возможности развития бесплодия вследствие терапии препаратом Дакоген®, мужчинам следует обратиться за консультацией относительно консервации спермы до начала лечения препаратом Дакоген®.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Дакоген® оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Пациентов следует информировать о том, что во время лечения возможно проявление нежелательных реакций, таких как анемия. В этой связи, рекомендуется соблюдать меры предосторожности при управлении автомобилем или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Непосредственный опыт передозировки препаратом у человека не отмечен, специфический антидот отсутствует. При применении препарата в дозах, 20-кратно превышающих терапевтические дозы, наблюдалось повышение частоты проявления миелосупрессии, включая длительную нейтропению и тромбоцитопению. Токсичность, проявлялась в виде обострения нежелательных реакций препарата, преимущественно миелосупрессии. При передозировке должно применяться поддерживающее лечение.

Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Лиофилизат, содержащий 50 мг децитабина помещают в прозрачный стеклянный флакон типа I объемом 20 мл с бромбутил-резиновым ограничителем диаметром 20 мм и одноразовой алюминиевой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте. Если не предполагается использовать приготовленный раствор (концентрат в 10 мл стерильной воды для инъекций) в течение 15 минут, приготовленный раствор необходимо развести холодным (2°C - 8°C) инфузионным раствором (0.9% раствором

натрия хлорида или 5% раствором глюкозы) до конечной концентрации 0.15-1.0 мг/мл децитабина. Полученный раствор можно хранить не более 3 часов при 2°C - 8°C с последующим доведением до комнатной температуры (20 °C - 25 °C) в течение не более 1 часа, перед введением.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

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

Упаковщик

Янссен Фармацевтика НВ, Бельгия.

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) о качестве лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственных средств:

филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com