

Форма выпуска, состав и упаковка

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде компактной или порошкообразной массы белого цвета.

1 фл.

децитабин

50 мг

Вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат - 68 мг, натрия гидроксид - 11.6 мг; натрия гидроксида раствор 1М или хлористоводородной кислоты раствор 1М - q.s. (используются при необходимости корректировки pH лиофилизата).

129.6 мг - флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (1) - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, антиметаболит. Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) - аналог нуклеозида цитозина, 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. В высоких концентрациях ($>10^{-4}$ М) децитабин оказывает выраженное цитотоксическое действие.

Полный (ПЭ) или частичный (ЧЭ) эффект наблюдался у пациентов из всех групп риска по классификации IPSS . Однако у больных с промежуточным-2 и высоким риском благоприятный эффект был более выражен (таблица 1).

Таблица 1. Зависимость эффективности от степени риска

Степень риска по IPSS	Дакоген		Поддерживающая терапия	
	Общая частота эффекта (ПЭ+ЧЭ)	Медиана срока до перехода в ОМЛ* или смерти (дни)	Общая частота эффекта (ПЭ+ЧЭ)	Медиана срока до перехода в ОМЛ или смерти (дни)
все больные	15/89 (17%)	340	0/81	219
промежуточный-2 и высокий	11/61 (18%)	335	0/57	189
промежуточный-2	8/38 (21%)	371	0/36	263
высокий	3/23 (13%)	260	0/21	79

* - ОМЛ - острый миелолейкоз

Фармакокинетика

Фармакокинетика децитабина была изучена у 14 онкологических больных, получавших препарат в дозе 15 мг/м² путем 3-часовой в/в инфузии с постоянной скоростью каждые 8 ч в течение 3 последовательных дней.

Распределение

Фармакокинетика децитабина соответствует многокамерной модели распределения $T_{1/2}$ в терминальной фазе выведения примерно 0.78 ч. C_{max} в плазме крови составляет 77 нг/мл, AUC составляет 157 нг × ч/мл. Кумуляции препарата при указанной схеме применения не наблюдалось.

При введении Дакогена 23 больным путем 1-часовой инфузии ежедневно в течение 5 последовательных дней получены аналогичные данные по фармакокинетике.

После в/в введения онкологическим больным V_d децитабина в равновесном состоянии составляет примерно 70 л/м², что указывает на проникновение препарата в периферические ткани. Связывание препарата с белками плазмы крови крайне низкое (<1%). Кроме того, децитабин плохо связывается с Р-гликопротеином.

Метаболизм

В клетках децитабин подвергается последовательному фосфорилированию фосфокиназами до соответствующего трифосфата, который встраивается в ДНК ДНК-полимеразой. Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что Р450 не участвует в метаболизме децитабина. Основной путь метаболизма децитабина, скорее всего, связан с деаминированием цитидин-деаминазой в печени, а также в гранулоцитах, эпителии кишечника и в плазме крови. До настоящего времени метаболиты децитабина *in vivo* однозначно не идентифицированы. Однако высокий общий клиренс и незначительное выведение неизмененного вещества с мочой (<1% введенной дозы) позволяют предположить существенный метаболизм вещества *in vivo*.

Возможно фармакокинетическое лекарственное взаимодействие с другими препаратами, подвергающимися в клетках последовательному фосфорилированию внутриклеточными фосфокиназами (например, с цитарабином) и/или метаболизму ферментами, участвующими в инактивации децитабина (например, с цитидин-деаминазой).

Выведение

После в/в введения онкологическим больным клиренс активного вещества из плазмы в среднем составляет примерно 130 л/ч × м². Индивидуальный разброс этого показателя составляет примерно 50%. В неизмененном виде, по-видимому, выводится лишь незначительная часть введенного децитабина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика децитабина в группах больных с нарушениями функции почек и печени не изучалась.

Исследований зависимости фармакокинетики от пола, возраста и расы пациента не проводилось.

Показания

Миелодиспластический синдром (МДС) всех типов у ранее леченых и не леченых больных, в т.ч.:

- первичный и вторичный;
- все типы по французско-американо-британской классификации FAB и промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска по международной шкале оценки риска IPSS.

Режим дозирования

Дакоген следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения больных миелодиспластическим синдромом.

Дакоген вводят путем в/в инфузии. Центральный венозный катетер не требуется.

Дакоген растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0.9% раствором хлорида натрия, 5% раствором декстрозы или раствором Рингера с [лактатом](#)).

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

Рекомендуется проводить минимум 4 цикла лечения, однако для достижения полного или частичного эффекта может потребоваться более длительное лечение. После достижения полного эффекта следует проводить минимум 2 последующих цикла лечения. Опыт проведения более 8 циклов лечения ограничен. В каждом цикле лечения Дакоген применяют в фиксированной дозе 15 мг/м² путем непрерывной 3-часовой в/в инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней (т.е. всего 9 доз в цикле). Этот цикл повторяют каждые приблизительно 6 недель, в зависимости от

клинического эффекта и токсичности. 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.

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) у пациента может быть установлено отсутствие ответа на лечение, и следует рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии.

Коррекция дозы

Если для восстановления гематологических показателей (нейтрофилов до 1000/мл и более, тромбоцитов до 50000/мкл и более) требуется более 6 недель, то начало следующего цикла откладывают на срок до 2 недель и дозу снижают по следующей схеме:

- Для восстановления требуется менее 8 недель: дозу Дакогена для следующего цикла снижают до 11 мг/м² каждые 8 ч в течение 3 дней (33 мг/м²/сут в течение 3 дней).
- Для восстановления требуется более 8 недель: следует провести обследование для выявления прогрессирования заболевания. При отсутствии прогрессирования заболевания (т.е. при выявлении полного эффекта, частичного эффекта, гематологического улучшения или стабилизации заболевания) дозу Дакогена для следующего цикла снижают до 11 мг/м² каждые 8 ч в течение 3 дней (33 мг/м²/сут в течение 3 дней).

При развитии миелосупрессии или ее осложнений терапия Дакогеном может быть прекращена или уменьшена доза, как указано выше. Терапия может быть возобновлена только после устранения активной и неконтролируемой инфекции.

При наличии любого из следующих биохимических изменений применение Дакогена возобновляют только после их нормализации до

исходного уровня или нормального диапазона: креатинин сыворотки > 2 мг/дл; уровень АЛТ и общего билирубина более чем в 2 раза выше ВГН.

Приготовление инфузионного раствора и правила обращения с препаратом

Содержимое флакона предназначено только для однократного применения.

Следует избегать контакта раствора с кожей и пользоваться защитными очками. 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 6.8-7.

Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0.9% раствором хлорида натрия, 5% раствором декстрозы или раствором Рингера с [лактатом](#)) до конечной концентрации 0.1-1 мг/мл.

Если раствор для инфузий не предполагается использовать в течение 15 мин после приготовления, то лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций и затем разбавляют холодным инфузионным раствором (от 2° до 8°С) и хранят при температуре от 2° до 8°С не более 7 ч.

Побочное действие

Наиболее важные и частые побочные эффекты децитабина - это миелосупрессия и ее последствия.

Результаты клинических исследований

Безопасность децитабина была изучена у 170 больных миелодиспластическим синдромом. Побочные эффекты, наблюдавшиеся у >5% больных, получавших Дакоген в этом исследовании, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Побочные эффекты, наблюдавшиеся у >5% больных, получавших децитабин

Система/орган по MEDDRA	Децитабин 15 мг/м ² (n=83)*	поддерживающая терапия (n=81)
<i>Инфекции и колонизация</i>		
<u>пневмония</u> **	22	14
инфекции мочевыводящих путей	7	2
<u>синусит</u>	5	2
панцитопения***		
<u>сепсис</u> ****		
септический шок*****		
<i>Кровь и лимфатическая система</i>		
нейтропения**	90	72
тромбоцитопения**	89	79
<u>анемия</u>	82	74

фебрильная нейтропения	29	6
------------------------	----	---

лейкопения	28	14
------------	----	----

Нервная система

<u>головная боль</u>	28	14
----------------------	----	----

Со стороны дыхательной системы

<u>носовое кровотечение</u>	14	19
-----------------------------	----	----

Со стороны пищеварительной системы

тошнота	42	16
---------	----	----

<u>диарея</u>	34	16
---------------	----	----

рвота	25	9
-------	----	---

Общие реакции

лихорадка	53	28
-----------	----	----

* в эту группу были включены 89 больных, но лечение получили только 83

** включая летальные случаи

*** зарегистрированы у больных, получавших децитабин в клинических исследованиях МДС и гематологических и негематологических опухолей, включая летальные случаи

**** зарегистрированы у больных, получавших децитабин в клинических исследованиях МДС и гематологических и негематологических опухолей.

Противопоказания к применению

- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к децитабину.

С осторожностью и под контролем состояния для выявления симптомов токсичности следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени (активность трансаминаз более чем в 2 раза выше нормы, содержание билирубина в сыворотке крови >25.7 мкмоль/л) или почек (креатинин сыворотки крови >177 мкмоль/л). Возможность применения препарата у таких пациентов не установлена.

Применение при беременности и кормлении грудью

Дакоген противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Дакоген оказывает тератогенное действие. Эффекты Дакогена у беременных женщин в специально спланированных и контролируемых исследованиях не изучались.

В период лечения Дакогеном женщинам репродуктивного возраста и мужчинам следует использовать адекватные методы контрацепции. Женщинам следует избегать беременности (в т.ч. при лечении препаратом полового партнера). При необходимости назначения препарата при беременности, а также если беременность наступила в период лечения, женщин следует проинформировать о вреде препарата для плода. Децитабин нарушает фертильность у мужчин и оказывает мутагенное действие.

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

В *экспериментальных исследованиях* показано, что Децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей.

Применение при нарушениях функции печени

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени.

Применение при нарушениях функции почек

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции почек.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

Применение у пожилых пациентов

Пациентам пожилого возраста препарат назначают в той же дозе, что и более молодым больным. Коррекцию дозы проводят по вышеуказанной схеме.

Особые указания

Дакоген может усиливать имеющуюся у больных МДС миелосупрессию и ее последствия. Вызываемая Дакогеном миелосупрессия обратима. При наличии миелосупрессии или ее осложнений применение Дакогена может быть приостановлено или доза может быть снижена.

Перед началом лечения оценивают функцию печени и концентрацию [креатинина в крови](#).

Следует регулярно, перед каждым циклом лечения, и по показаниям проводить полный анализ клеточного состава крови, включая количество тромбоцитов.

Из-за возможности развития бесплодия в результате применения Дакогена мужчинам рекомендуется получить консультацию о возможности консервации спермы до начала лечения.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований влияния децитабина на способность к управлению автотранспортом и механизмами не проводилось. При наличии слабости, утомляемости, головокружения, [анемии](#) пациент должен проявлять осторожность при управлении автотранспортом и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Передозировка

Случаев прямой передозировки децитабина не зарегистрировано.

Симптомы: в ранних клинических исследованиях и в литературе описано усиление миелосупрессии, включая длительную нейтропению и тромбоцитопению при применении в дозах, превышающих рекомендуемые в настоящее время. Токсичность, скорее всего, будет проявляться выраженными побочными реакциями, в основном миелосупрессией.

Лечение: специфического антидота нет. Проведение поддерживающей терапии.

Лекарственное взаимодействие

Вызываемая децитабином миелосупрессия может усиливаться другими противоопухолевыми препаратами.

Влияние сопутствующей терапии на децитабин

Поскольку связывание децитабина с белками плазмы крови *in vitro* крайне низкое (<1%), то маловероятно, что он будет вытеснен другими

препаратами. Возможно фармакокинетическое лекарственное взаимодействие с другими препаратами, подвергающимися в клетках последовательному фосфорилированию внутриклеточными фосфокиназами (например, с цитарабином) и/или метаболизму ферментами участвующими в инактивации децитабина (например, с цитидин-деаминазой).

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что децитабин является слабым субстратом для Р-гликопротеина (Р-гр) и поэтому чаще всего не взаимодействует с ингибиторами Р-гр.

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 из плазмы. Децитабин является слабым ингибитором основных изоферментов системы цитохрома Р450 человека: величины IC₅₀ в отношении СYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 превышали 5700 нг/мл. Эти значения выше С_{max} децитабина в плазме крови больных (<100 нг/мл), получавших рекомендованные дозы препарата. Аналогично, децитабин в концентрациях до 2280 нг/мл, т.е. значительно превышающих С_{max} в плазме крови при использовании рекомендованной дозы препарата, не стимулирует активности основных изоферментов системы цитохрома Р450 человека (СYP1A2, 2B6, 2C9, 3A4/5) *in vitro*.

Децитабин в концентрациях до 2280 нг/мл является слабым ингибитором опосредуемого через Р-гр транспорта *in vitro*, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через Р-гр транспорт других препаратов.

Фармацевтическая несовместимость

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

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С в оригинальной упаковке. Срок годности – 3 года.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.