Дакоген — Dacogen (Децитабин) 50 мг, лиоф. д/р-ра д/инф.

Лечение миелодиспластического синдрома (МДС) всех типов (в том числе первичного и вторичного, всех типов по французско-американо-британской классификации FAB и промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска по международной шкале оценки риска IPSS) у ранее леченых и нелеченых больных.

Формы выпуска: лиофилизат

Инструкция

Состав

Активное вещество: децитабин 50 мг;

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

При необходимости корректировки pH лиофилизата, используются 1-М раствор натрия гидроксида q. s. или 1-М 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 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 (ПО) или частичный (ЧО) ответ наблюдался у больных из всех групп риска по классификации IPSS. Однако у больных с промежуточным-2 и высоким риском благоприятный эффект был более выражен (см. таблицу 1).

ОМЛ – острый миелолейкоз

Фармакокинетика

Популяционные фармакокинетические параметры децитабина были получены в ходе трех исследований, в которых применялся 3-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 ОМЛ и МДС. При пятидневном режиме дозирования фармакокинетические параметры децитабина оценивались 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 2.

AUC= площадь под кривой концентрация-время в плазме, CL= общий клиренс в организме, Cmax = максимальная наблюдаемая концентрация, t1/2 = конечный элиминационный период полувыведения, Vdss = 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. Vdss 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 Р450 не участвует в метаболизме 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). Возможно 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 цитидиндезаминазой).

Выведение:

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

Результаты масс-балансового исследования с радиоактивным 14С-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 при экспозиции 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 ферменты CYP вряд ли участвуют в 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 (в том числе первичного и вторичного, всех типов по французско-американо-британской классификации FAB и промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска по международной шкале оценки риска IPSS) у ранее леченых и нелеченых больных.

Противопоказания

Известная гиперчувствительность к децитабину или любому компоненту препарата.

Беременность и период лактации

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).

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать пользоваться средствами контрацепции и избегать беременности в период лечения децитабином (в том числе при лечении децитабином полового партнера) и в течение 1 месяца после окончания лечения. Децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей.

Эффекты децитабина у беременных женщин в специально спланированных и контролируемых исследованиях не изучались. Прием препарата Дакоген при беременности противопоказан.

При развитии беременности в период лечения препарат следует немедленно отменить, пациента следует проинформировать о вреде для плода.

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.

Дакоген вводят внутривенно в виде 1-часовой (5-дневный режим дозирования) или 3-часовой (3-дневный режим дозирования) инфузии.

Рекомендованы 2 режима дозирования Дакогена: 3- и 5-дневный. При обоих режимах рекомендуемая длительность лечения составляет минимум 4 цикла, однако для достижения ответа может потребоваться более 4-х циклов.

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 вернутся 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.

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. 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.

Трехдневный режим дозирования

Дакоген применяют в дозе 15 мг/м2 путем непрерывной 3-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней (т. е. всего 9 доз в цикле введения). Этот цикл повторяют каждые 6 недель. 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 нелеченых 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:

фебрильная нейтропения (температура > $38{,}5\ ^{\circ}\mathrm{C}$ и абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мкл);

активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (т. е. требующая внутривенной противоинфекционной или интенсивной поддерживающей терапии);

кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов < 25 000/мкл или в центральной нервной системе).

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

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 (согласно классификации Общей терминологии критериев побочных эффектов), которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до 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 < 25 000/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 возможно 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 > 50 000/мкл) требуется больше 8 недель, то лечение препаратом прекращают, и в течение 7 дней после окончания 8-й 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 (согласно классификации общей терминологии критериев побочных

эффектов), которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может не ослабляться вплоть до 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 < 25 000/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-го цикла

Если для восстановления гематологических показателей (абсолютное число нейтрофилов > 1000/мкл, тромбоциты > 50 000/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-й 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 не установлена.

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.

Необходимость коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Приготовление 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.

Лекарственные препараты для парентерального введения необходимо перед

применением осмотреть на предмет наличия твердых включений и изменения цвета, если раствор и емкость позволяют провести такой осмотр. Не использовать препарата при наличии твердых включений или при изменении цвета.

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 6,8–7,0.

Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0,9-% раствором натрия хлорида, 5-% раствором декстрозы или раствором Рингера лактата) до конечной концентрации 0,1–1,0 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 °C) и хранят при 2–8 °C не более 7 часов.

Побочное действие

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

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, глоссодиния (боль в

языке), обострение геморроя, зубная боль, боль в ротовой полости, стоматит, петехии слизистой оболочки 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 фибрильный дерматоз (синдром Свита), уменьшение массы тела.

Передозировка

Случаев прямой передозировки децитабина не зарегистрировано, и специфичного антидота нет. Однако в ранних клинических исследованиях и 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 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.

Влияние сопутствующей терапии на децитабин:

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия, связанные с изоферментами CYP450 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 чаще всего не взаимодействует 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 (Cmax), более чем в 20 раз превышающей максимально наблюдаемую в клинических условиях. Поэтому не ожидается опосредованных через CYP лекарственных взаимодействий, а взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися через эти метаболические пути, маловероятно.

Децитабин является слабым ингибитором опосредуемого через P-gp транспорта in vitro, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через P-gp 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 миелосупрессию и ее последствия, включая инфекции и кровотечения. Вызываемая препаратом Дакоген миелосупрессия обратима. 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. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами.

Почечная недостаточность

Возможность применения препарата Дакоген у больных с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин в сыворотке крови > 177 мкмоль/л) не установлена. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и тщательно наблюдать за ними.

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.

Лабораторные анализы

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

Применение у мужчин

В период 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.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами

Исследований влияния децитабина на способность к управлению автомобилем и механизмами не проводилось. Пациентов следует информировать о том, что во время лечения могут появляться побочные действия, такие как анемия. Поэтому следует рекомендовать проявлять осторожность при управлении 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 бромбутилового каучука, обкатанный алюминиевой крышкой. Один флакон упаковывают в блистер из гликомодифицированного полиэтилентерефталата, покрытый фольгой из материала Тайвек.

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 °C.

После растворения:

В случае предполагаемого неиспользования приготовляемого раствора более 15 минут, лиофилизат необходимо растворить холодным инфузионным раствором; приготовленный таким способом раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °C не более 7 часов перед введением.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.