



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дакоген

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для
инфузий, 50 мг

Фармакемие Б.В., Нидерланды

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «13» 03 2019 г.

Старая редакция	Новая редакция
Приготовление и правила обращения с препаратом Содержимое флакона предназначено только для однократного применения. Следует избегать контакта раствора с кожей и пользоваться защитными перчатками. Следует выполнять стандартные процедуры обращения с противоопухолевыми препаратами. Дакоген в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. После растворения каждый 1 мл полученного раствора содержит примерно 5,0 мг децитабина при pH 6,7-7,3. Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы) до конечной концентрации 0,1-1,0 мг/мл.	Приготовление и правила обращения с препаратом Содержимое флакона предназначено только для однократного применения. Следует избегать контакта раствора с кожей и пользоваться защитными перчатками. Следует выполнять стандартные процедуры обращения с противоопухолевыми препаратами. Дакоген в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. После растворения каждый 1 мл полученного раствора содержит примерно 5,0 мг децитабина при pH 6,7-7,3. Сразу после приготовления препарат разбавляют инфузионными растворами (0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы) до конечной концентрации 0,15-1,0 мг/мл.

Старая редакция	Новая редакция
Если раствор для инфузий не предполагается вводить в течение 15 минут после приготовления, то лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций и затем разбавляют холодным инфузионным раствором (2-8 °С) и хранят при 2-8 °С не более 4 часов.	Если раствор для инфузий не предполагается вводить в течение 15 минут после приготовления, то лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций и затем разбавляют холодным инфузионным раствором (2-8 °С) и хранят при 2-8 °С не более 4 часов.
Побочное действие Ниже перечислены нежелательные явления, встречающиеся при применении препарата Дакоген у более чем 5% пациентов при миелодиспластическом синдроме. <i>Со стороны кроветворной системы:</i> нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитемия. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> снижение артериального давления, повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, тахикардия, петехии, гематомы, шумы в сердце. <i>Со стороны системы дыхания:</i> 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. <i>Со стороны органов пищеварения:</i> тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, боль в	Побочное действие Ниже перечислены нежелательные явления, встречающиеся при применении препарата Дакоген у более чем 5% пациентов при миелодиспластическом синдроме. <i>Со стороны кроветворной системы:</i> нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитемия. <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i> снижение артериального давления, повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, тахикардия, петехии, гематомы, шумы в сердце. <i>Со стороны системы дыхания:</i> 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. <i>Со стороны органов пищеварения:</i> тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, боль в

Старая редакция	Новая редакция
области живота, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия, асцит, дисфагия, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, глоссидиния (боль в языке), обострение геморроя, зубная боль, боль в ротовой полости, жидкий стул, изъязвление языка, изъязвление губ, повреждение мягких тканей ротовой полости, боль в верхней части живота. <i>Со стороны мочевыделительной системы:</i> дизурия, частые позывы к мочеиспусканию. <i>Со стороны иммунной системы:</i> гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактические реакции, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок. <i>Со стороны центральной и периферической нервной системы:</i> головная боль, головокружение, гипестезия, бессонница, спутанность сознания, тревожность, депрессия. <i>Со стороны органа зрения:</i> нечеткость зрения. <i>Со стороны органа слуха:</i> боль в ухе. <i>Со стороны кожи и подкожных тканей:</i> экхимоз, сыпь, эритема, зуд, крапивница, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, петехии, поражения кожи. <i>Со стороны костно-мышечной системы:</i> артралгия, миалгия, боли в конечностях, боли в спине, боли в области грудной	области живота, стоматит, кровоточивость десен, диспепсия, асцит, дисфагия, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, глоссидиния (боль в языке), обострение геморроя, зубная боль, боль в ротовой полости, жидкий стул, изъязвление языка, изъязвление губ, повреждение мягких тканей ротовой полости, боль в верхней части живота. <i>Со стороны мочевыделительной системы:</i> дизурия, частые позывы к мочеиспусканию. <i>Со стороны иммунной системы:</i> гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактические реакции, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок. <i>Со стороны центральной и периферической нервной системы:</i> головная боль, головокружение, гипестезия, бессонница, спутанность сознания, тревожность, депрессия. <i>Со стороны органа зрения:</i> нечеткость зрения. <i>Со стороны органа слуха:</i> боль в ухе. <i>Со стороны кожи и подкожных тканей:</i> экхимоз, сыпь, эритема, зуд, крапивница, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, петехии, поражения кожи. <i>Со стороны костно-мышечной системы:</i> артралгия, миалгия, боли в конечностях, боли в спине, боли в области грудной

Старая редакция	Новая редакция
клетки, боли в костях, дискомфорт в костях и мышцах, мышечные спазмы, мышечная слабость.	клетки, боли в костях, дискомфорт в костях и мышцах, мышечные спазмы, мышечная слабость.
<i>Местные реакции:</i> эритема, отек, боль.	<i>Местные реакции:</i> эритема, отек, боль.
<i>Метаболические нарушения:</i> гипергликемия, гипоальбуминемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, обезвоживание.	<i>Метаболические нарушения:</i> гипергликемия, гипоальбуминемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, обезвоживание.
<i>Изменения лабораторных показателей:</i> 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.	<i>Изменения лабораторных показателей:</i> 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.
<i>Прочие:</i> 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	<i>Прочие:</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
аппетита, отеки (в т.ч. отек лица, отек в месте введения катетера), периферические отеки, присоединение вторичных инфекций (пневмония, флегмона, кандидозные инфекции, в т.ч. кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей, стафилококковые инфекции, синусит, бактериемия, абсцесс зубов, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции, ассоциированные с катетером; сепсис (в т.ч. с летальным исходом), септический шок, острый лихорадочный фебрильный дерматоз (синдром Свита), уменьшение массы тела. Наиболее часто встречавшимися побочными реакциями как для 3-х дневного, так и 5-ти дневного режимов дозирования были миелосупрессия и связанные с ней осложнения. Ниже перечислены побочные реакции, классифицированные по органам и частоте для острого миелоидного лейкоза (<i>очень частые</i> – $\geq 1/10$, <i>частые</i> – от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ и <i>нечастые</i> – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). <u>Инфекции:</u> <i>очень часто</i> – пневмония*, инфекции мочевыводящих путей*, другие инфекции (все вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, включая смертельные)*¹; <i>часто</i>: септический шок*, сепсис*, синусит. <u>Со стороны кроветворной системы:</u> <i>очень часто</i> – фебрильная нейтропения*,	аппетита, отеки (в т.ч. отек лица, отек в месте введения катетера), периферические отеки, присоединение вторичных инфекций (пневмония, флегмона, кандидозные инфекции, в т.ч. кандидоз ротовой полости, инфекции мочевыводящих путей, стафилококковые инфекции, синусит, бактериемия, абсцесс зубов, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции, ассоциированные с катетером; сепсис (в т.ч. с летальным исходом), септический шок, острый лихорадочный фебрильный дерматоз (синдром Свита), уменьшение массы тела. Наиболее часто встречавшимися побочными реакциями как для 3-х дневного, так и 5-ти дневного режимов дозирования были миелосупрессия и связанные с ней осложнения. <u>Побочные реакции, выявленные в пост-маркетинговом периоде</u> <u>Со стороны гепатобилиарной системы:</u> нарушение функции печени; гипербилирубинемия. <u>Описание отдельных побочных реакций</u> <u>Побочные реакции со стороны кроветворной системы</u> Наиболее частыми побочными реакциями со стороны кроветворной системы при применении препарата Дакоген были: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия и лейкопения.

Старая редакция	Новая редакция
нейтропения*, тромбоцитопения* (включая кровотечение, связанное с тромбоцитопенией, в том числе с летальным исходом), анемия, лейкопения; <i>часто</i> – панцитопения*, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния. <u>Со стороны системы дыхания:</u> <i>очень часто</i> – носовое кровотечение. <u>Со стороны органов пищеварения:</u> <i>очень часто</i> – диарея, рвота, стоматит, тошнота. <u>Со стороны иммунной системы:</u> <i>часто</i> – гиперчувствительность, включая анафилактические реакции (гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок). <u>Со стороны центральной и периферической нервной системы:</u> <i>очень часто</i> – головная боль. <u>Со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>нечасто</i> – острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита). <u>Общие нарушения:</u> <i>очень часто</i> – пирексия. * - включая случаи со смертельным исходом ¹ – исключая пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, септический шок и синусит.	Также во время применения препарата Дакоген наблюдались такие серьезные связанные с инфекциями побочные реакции, как: септический шок, сепсис и пневмония. У пациентов, принимавших препарат Дакоген, наблюдались следующие серьезные побочные реакции, связанные с сердечно-сосудистой системой: кровоизлияние в центральной нервной системе (1 %) и желудочно-кишечное кровотечение (2 %) в связи с тяжелой тромбоцитопенией. В случае развития побочных реакций со стороны системы кроветворения, необходимо постоянное наблюдение общего анализа крови и соответствующая поддерживающая терапия. Поддерживающая терапия включает в себя назначение антибиотиков с профилактической целью и/или факторов роста (например, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) в случае развития нейтропении, переливание крови в случае развития анемии или тромбоцитопении, в соответствии с клиническими рекомендациями. В случаях, когда введение децитабина необходимо отложить, нужно руководствоваться разделом «Способ применения и дозы». Ниже перечислены побочные реакции, классифицированные по органам и частоте для острого миелоидного лейкоза (<i>очень</i>

Старая редакция	Новая редакция
	<i>частые – $\geq 1/10$, частые – от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ и нечастые – от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).</i> <i><u>Инфекции:</u> очень часто – пневмония*, инфекции мочевыводящих путей*, другие инфекции (все вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, включая смертельные)*1; часто: септический шок*, сепсис*, синусит.</i> <i><u>Со стороны кроветворной системы:</u> очень часто – фебрильная нейтропения*, нейтропения*, тромбоцитопения* (включая кровотечение, связанное с тромбоцитопенией, в том числе с летальным исходом), анемия, лейкопения; часто – панцитопения*, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния.</i> <i><u>Со стороны системы дыхания:</u> очень часто – носовое кровотечение.</i> <i><u>Со стороны органов пищеварения:</u> очень часто – диарея, рвота, стоматит, тошнота.</i> <i><u>Со стороны иммунной системы:</u> часто – гиперчувствительность, включая анафилактические реакции (гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок).</i> <i><u>Со стороны центральной и периферической нервной системы:</u> очень часто – головная боль.</i>

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания <u>Миелосупрессия</u> Дакоген может усиливать имеющуюся у больных МДС и ОМЛ миелосупрессию и ее последствия, включая инфекции и кровотечения. Вызываемая препаратом Дакоген миелосупрессия обратима. Следует регулярно, перед каждым циклом лечения, и по показаниям проводить полный клинический анализ крови, включая тромбоциты. При наличии миелосупрессии или ее осложнений применение препарата Дакоген может быть приостановлено, доза может быть снижена или могут быть проведены поддерживающие мероприятия, как указано в разделах “Способ применения и дозы” и “Фармакологические свойства”. <u>Печеночная недостаточность</u> Возможность применения препарата Дакоген у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Дакоген	<u>Со стороны кожи и подкожных тканей:</u> нечасто – острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита). <u>Общие нарушения:</u> очень часто – пирексия. * - включая случаи со смертельным исходом ¹ – исключая пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, септический шок и синусит. Особые указания <u>Миелосупрессия</u> Дакоген может усиливать имеющуюся у больных МДС и ОМЛ миелосупрессию и ее последствия, включая инфекции и кровотечения. Вызываемая препаратом Дакоген миелосупрессия обратима. Следует регулярно, перед каждым циклом лечения, и по показаниям проводить полный клинический анализ крови, включая тромбоциты. При наличии миелосупрессии или ее осложнений применение препарата Дакоген может быть приостановлено, доза может быть снижена или могут быть проведены поддерживающие мероприятия, как указано в разделах “Способ применения и дозы” и “Фармакологические свойства”. <u>Печеночная недостаточность</u> Возможность применения препарата Дакоген у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Дакоген пациентам с печеночной недостаточностью или пациентам, которые

Старая редакция	Новая редакция
пациентам с печеночной недостаточностью. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами.	имеют признаки или симптомы печеночной недостаточности. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами.
<u>Почечная недостаточность</u>	<u>Почечная недостаточность</u>
Возможность применения препарата Дакоген у больных с тяжелой почечной недостаточностью не изучалась. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), и тщательно наблюдать за ними.	Возможность применения препарата Дакоген у больных с тяжелой почечной недостаточностью не изучалась. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), и тщательно наблюдать за ними.
<u>Заболевания сердца</u>	<u>Заболевания сердца</u>
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.	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.
<u>Применение у мужчин</u>	<u>Применение у мужчин</u>
В период лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратом Дакоген мужчинам рекомендуется обязательно использовать адекватную контрацепцию, так как децитабин нарушает их репродуктивную функцию и оказывает мутагенное действие. Из-за возможности развития бесплодия в результате применения препарата Дакоген мужчинам рекомендуется получить консультацию о	В период лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратом Дакоген мужчинам рекомендуется обязательно использовать адекватную контрацепцию, так как децитабин нарушает их репродуктивную функцию и оказывает мутагенное действие. Из-за возможности развития бесплодия в результате применения препарата Дакоген мужчинам рекомендуется получить консультацию о

Старая редакция	Новая редакция
возможности консервации спермы до начала лечения. <u>Применение у детей:</u> Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. Вспомогательные вещества 1 флакон лекарственного препарата содержит 0,5 ммоль калия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 1 до 10 ммоль калия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами со сниженной функцией почек и пациентами, находящимися на диете с контролем количества калия. 1 флакон лекарственного препарата содержит 0,29 ммоль натрия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 0,6 до 6 ммоль натрия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами, находящимися на диете с контролем количества натрия.	возможности консервации спермы до начала лечения. <u>Применение у детей:</u> Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. Вспомогательные вещества 1 флакон лекарственного препарата содержит 0,5 ммоль калия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 1 до 10 ммоль калия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами со сниженной функцией почек и пациентами, находящимися на диете с контролем количества калия. 1 флакон лекарственного препарата содержит 0,29 ммоль натрия. После приготовления раствор для инфузий содержит от 0,6 до 6 ммоль натрия на 1 дозу в зависимости от вида инфузионного раствора, использованного для разбавления. Данная информация должна приниматься во внимание пациентами, находящимися на диете с контролем количества натрия.

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»



Лазарева А.С.