



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дакоген

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

БСП Фармасьютикалс С.п.А., Италия

Изменение № 6

091120

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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. Рекомендованы 2 режима дозирования Дакогена: 5-ти дневный для лечения ОМЛ и 3-х или 5-ти дневный для лечения МДС. При обоих режимах рекомендуемая длительность лечения составляет минимум 4 цикла, однако для достижения ответа может потребоваться более 4-х циклов. У пациентов с ОМЛ среднее время ответа (полный ответ или полный ответ с неполным восстановлением уровня тромбоцитов) составляло 4,3 месяца. У пациентов с МДС при 5-ти дневном режиме дозирования в	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. Рекомендованы 2 режима дозирования Дакогена: 5-ти дневный для лечения ОМЛ и 3-х или 5-ти дневный для лечения МДС. При обоих режимах рекомендуемая длительность лечения составляет минимум 4 цикла, однако для достижения ответа может потребоваться более 4-х циклов. У пациентов с ОМЛ среднее время ответа (полный ответ или полный ответ с неполным восстановлением уровня тромбоцитов) составляло 4,3 месяца. У пациентов с МДС при 5-ти дневном режиме дозирования в

Старая редакция	Новая редакция
среднем ответ наступал через 3,5 цикла, а при 3-х дневном – через 3 цикла. Лечение можно продолжать, пока сохраняется ответ или стабилизация заболевания, т.е. отсутствует явное прогрессирование заболевания.	среднем ответ наступал через 3,5 цикла, а при 3-х дневном – через 3 цикла. 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.	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.	Премедикация для профилактики тошноты и рвоты обычно не рекомендуется, хотя может проводиться при необходимости.
<i>Режим дозирования при ОМЛ</i>	<i>Режим дозирования при ОМЛ</i>
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 в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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	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 в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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

Старая редакция	Новая редакция
как можно скорее. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно. <i>Режим дозирования при МДС</i> <u>Пятидневный режим дозирования</u> 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 в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно. <u>Трехдневный режим дозирования</u> Дакоген применяют в дозе 15 мг/м² поверхности тела путем непрерывной 3-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней (т.е. всего 9 доз в цикле лечения). Этот цикл повторяют примерно каждые 6 недель в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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.	как можно скорее. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно. <i>Режим дозирования при МДС</i> <u>Пятидневный режим дозирования</u> 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 в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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. Данный режим лечения можно проводить амбулаторно. <u>Трехдневный режим дозирования</u> Дакоген применяют в дозе 15 мг/м² поверхности тела путем непрерывной 3-часовой внутривенной инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней (т.е. всего 9 доз в цикле лечения). Этот цикл повторяют примерно каждые 6 недель в зависимости от ответа на терапию и проявлений токсичности у пациента. 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.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Лечение миелосупрессии и связанных с ней осложнений</u> Миелосупрессия и нежелательные явления, связанные с миелосупрессией (тромбоцитопения, анемия, нейтропения и фебрильная нейтропения) часто встречаются у лечившихся ранее и у не леченых 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: При ОМЛ Лечение может быть отложено по усмотрению лечащего врача при возникновении у пациента осложнений, связанных с миелосупрессией, описанных ниже: • Фебрильная нейтропения (температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ и абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$) • Активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (т.е. требующая внутривенной противомикробной или интенсивной поддерживающей терапии) • Кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или в центральной нервной системе)	<u>Лечение миелосупрессии и связанных с ней осложнений</u> Миелосупрессия и нежелательные явления, связанные с миелосупрессией (тромбоцитопения, анемия, нейтропения и фебрильная нейтропения) часто встречаются у лечившихся ранее и у не леченых 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: При ОМЛ Лечение может быть отложено по усмотрению лечащего врача при возникновении у пациента осложнений, связанных с миелосупрессией, описанных ниже: • Фебрильная нейтропения (температура $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ и абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$) • Активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (т.е. требующая внутривенной противомикробной или интенсивной поддерживающей терапии) • Кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или в центральной нервной системе)

Старая редакция	Новая редакция
Лечение препаратом Дакоген может быть возобновлено, после улучшения или стабилизации состояния при адекватном лечении (противоинфекционной терапии, трансфузиях или введении колониестимулирующих факторов). Понижение дозы препарата Дакоген не рекомендуется.	Лечение препаратом Дакоген может быть возобновлено, после улучшения или стабилизации состояния при адекватном лечении (противоинфекционной терапии, трансфузиях или введении колониестимулирующих факторов). Понижение дозы препарата Дакоген не рекомендуется.
При МДС	При МДС
<u>Пятидневный режим дозирования</u>	<u>Пятидневный режим дозирования</u>
Не рекомендуется снижение дозы для оптимизации терапии. Доза должна быть откорректирована как описано ниже:	Не рекомендуется снижение дозы для оптимизации терапии. Доза должна быть откорректирована как описано ниже:
● <u>Коррекция дозы в первые 3 цикла</u>	● <u>Коррекция дозы в первые 3 цикла</u>
В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до окончания 3-го цикла лечения.	В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может сохраняться вплоть до окончания 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 <25000/мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы. ● <u>Коррекция дозы после 3 цикла</u> 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 >50000/мкл) требуется больше 8 недель, то лечение препаратом	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 <25000/мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы. ● <u>Коррекция дозы после 3 цикла</u> 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 >50000/мкл) требуется больше 8 недель, то лечение препаратом

Старая редакция	Новая редакция
прекращают, и в течение 7 дней после окончания 8-ой 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.	прекращают, и в течение 7 дней после окончания 8-ой 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.
<u>Трехдневный режим дозирования</u> ● <u>Коррекция дозы в первые 3 цикла</u> В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может не ослабляться вплоть до окончания 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 профилактику в соответствии с принятой в клинике практикой. Одновременно врач также должен рассмотреть необходимость раннего применения	<u>Трехдневный режим дозирования</u> ● <u>Коррекция дозы в первые 3 цикла</u> В первых циклах лечения часто наблюдается цитопения 3 и 4 степени, которая может не являться признаком прогрессирования МДС. Цитопения, имевшаяся до начала лечения, может не ослабляться вплоть до окончания 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 профилактику в соответствии с принятой в клинике практикой. Одновременно врач также должен рассмотреть необходимость раннего применения

Старая редакция	Новая редакция
колониестимулирующих факторов для профилактики или лечения инфекций у больных МДС. Аналогично, для достижения наилучшего эффекта в условиях умеренной тромбоцитопении (содержание тромбоцитов <25000/мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы. ● <u>Коррекция дозы после 3-его цикла</u> Если для восстановления гематологических показателей (абсолютное число нейтрофилов >1000/мкл, тромбоциты >50000/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).	колониестимулирующих факторов для профилактики или лечения инфекций у больных МДС. Аналогично, для достижения наилучшего эффекта в условиях умеренной тромбоцитопении (содержание тромбоцитов <25000/мкл) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. В случаях кровотечений можно проводить сопутствующее переливание тромбоцитарной массы. ● <u>Коррекция дозы после 3-его цикла</u> Если для восстановления гематологических показателей (абсолютное число нейтрофилов >1000/мкл, тромбоциты >50000/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).

Старая редакция	Новая редакция
• 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-ой 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.	• 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-ой 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.
<u>Особые группы пациентов:</u>	<u>Особые группы пациентов:</u>
<u>Дети:</u> Безопасность и эффективность у детей не установлена.	<u>Дети:</u> Безопасность и эффективность у детей с МДС не была изучена. Применение у детей с ОМЛ не рекомендуется, т.к. препарат Дакоген не показал эффективность у этой группы пациентов.
<u>Печеночная недостаточность:</u> Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Необходимость коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивалась. При ухудшении функции	<u>Печеночная недостаточность:</u> Исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Необходимость коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивалась. При ухудшении функции

Старая редакция	Новая редакция
печени за пациентами должно быть налажено тщательное наблюдение (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). <u>Почечная недостаточность</u>: Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились, однако, по данным клинических исследований у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Клинических исследований с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось. 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.	печени за пациентами должно быть налажено тщательное наблюдение (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). <u>Почечная недостаточность</u>: Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились, однако, по данным клинических исследований у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Клинических исследований с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не проводилось. 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 оС 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 оС не более 4 часов.

Эксперт по регистрации
Лекарственных средств
ООО «Джонсон & Джонсон»



Лазарева А.С.