

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 № 7

Дата внесения Изменения « ____ » 15 11 21 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Беременность Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать пользоваться эффективными средствами контрацепции и избегать беременности в период лечения децитабином (в том числе при лечении децитабином полового партнера). Неизвестен период времени после окончания лечения препаратом Дакоген, безопасный для наступления беременности. Данные по использованию Дакогена у беременных женщин отсутствуют. Исследования показали, что децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей. Потенциальный риск у человека неизвестен. Прием препарата Дакоген во время беременности противопоказан. В случае	Применение при беременности и в период грудного вскармливания Беременность Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать пользоваться эффективными средствами контрацепции и избегать беременности в период лечения децитабином (в том числе при лечении децитабином полового партнера). Данные по использованию Дакогена у беременных женщин отсутствуют. Исследования показали, что децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей. Потенциальный риск у человека неизвестен. Прием препарата Дакоген во время беременности противопоказан. В случае развития беременности в период лечения следует немедленно отменить препарат. Пациенткам детородного возраста следует рекомендовать обратиться за консультацией

Старая редакция	Новая редакция
развития беременности в период лечения следует немедленно отменить препарат. Пациенткам детородного возраста следует рекомендовать обратиться за консультацией по криоконсервации яйцеклеток до начала лечения препаратом Дакоген. 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.	по криоконсервации яйцеклеток до начала лечения препаратом Дакоген. Неизвестен период времени после окончания лечения препаратом Дакоген, безопасный для наступления беременности. Женщины детородного возраста должны продолжать пользоваться эффективными способами контрацепции не менее 6 месяцев после окончания лечения. 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.
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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, сухость кожи, алопеция, ночная потливость,	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 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>

Старая редакция	Новая редакция
петехии, поражения кожи. <i>Со стороны костно-мышечной системы:</i> 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. <i>Местные реакции:</i> эритема, отек, боль. <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>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 аппетита, отеки (в т.ч. отек лица, отек в месте	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. <i>Местные реакции:</i> эритема, отек, боль. <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>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 аппетита, отеки (в т.ч. отек лица, отек в месте введения катетера), периферические отеки, присоединение вторичных инфекций (пневмония, флегмона, кандидозные

Старая редакция	Новая редакция
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 встречающимися побочными реакциями как для 3-х дневного, так и 5-ти дневного режимов дозирования были миелосупрессия и связанные с ней осложнения.	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 встречающимися 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>Побочные реакции, выявленные в пост-маркетинговом периоде</u>
<u>Со стороны сердца:</u> кардиомиопатия (включая снижение фракции выброса)	Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненной этиологии (в т. ч. кисты и полипы): дифференцировочный синдром
<u>Со стороны гепатобилиарной системы:</u> нарушение функции печени; гипербилирубинемия.	<u>Со стороны сердца:</u> кардиомиопатия (включая снижение фракции выброса)
<u>Нарушения метаболизма и питания:</u> гипергликемия.	<u>Со стороны гепатобилиарной системы:</u> нарушение функции печени; гипербилирубинемия.
<i>Описание отдельных побочных реакций</i>	<u>Нарушения метаболизма и питания:</u> гипергликемия.
<u>Побочные реакции со стороны кроветворной системы</u>	<i>Описание отдельных побочных реакций</i>
Наиболее частыми побочными реакциями со стороны кроветворной системы при применении препарата Дакоген были: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия и лейкопения.	<u>Побочные реакции со стороны кроветворной системы</u>
	Наиболее частыми побочными реакциями со стороны кроветворной системы при применении препарата Дакоген были: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения,

Старая редакция	Новая редакция
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 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	нейтропении, анемия и лейкопения. 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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*, 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	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*, 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 имеют признаки или симптомы печеночной недостаточности. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами. <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 тяжёлой почечной	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 имеют признаки или симптомы печеночной недостаточности. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами. <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 тяжёлой почечной

Старая редакция	Новая редакция
недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), и тщательно наблюдать за ними.	недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), и тщательно наблюдать за ними.
<u>Заболевания сердца</u>	<u>Дифференцировочный синдром</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.	Сообщалось о случаях дифференцировочного синдрома (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, принимавших децитабин. Дифференцировочный синдром может привести к летальному исходу. При первом появлении симптомов или признаков, указывающих на дифференцировочный синдром, следует рассмотреть вопрос о лечении кортикостероидами для внутривенного применения в высоких дозах и мониторинге гемодинамики. Необходимо рассмотреть вопрос о временном прекращении приема препарата Дакоген до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а в случае возобновления приема - рекомендуется соблюдать осторожность.
<u>Применение у мужчин</u>	<u>Заболевания сердца</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 возможности консервации спермы до начала лечения.	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 детей</u>	<u>Применение у мужчин</u>
Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.	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
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,	

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. <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»



Холодилова Т.А.