

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Децитабин Эльфа, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: децитабин.

Каждый флакон лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг децитабина.

Каждый мл концентрата после восстановления 10 мл воды для инъекций содержит 5 мг децитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизированная масса или порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Децитабин Эльфа показан к применению у взрослых:

- лечение миелодиспластического синдрома (МДС) всех типов у ранее леченых и не леченых взрослых пациентов;
- лечение впервые диагностированного первичного или вторичного (по классификации ВОЗ) острого миелоидного лейкоза у взрослых пациентов в возрасте от 65 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Децитабин следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения химиотерапевтических препаратов.

Децитабин вводят путем внутривенно инфузии. Центральный венозный катетер не требуется.

Режим дозирования

Рекомендованы 2 режима дозирования децитабина: 5-ти дневный для лечения острого миелоидного лейкоза (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 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.

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

Режим дозирования при ОМЛ

Децитабин 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.

Режим дозирования при МДС

Пятидневный режим дозирования

Децитабин 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.

Трехдневный режим дозирования

Децитабин 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.

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 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 $\geq 38,5$ °C и абсолютное количество нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$);

Активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция (т.е. требующая внутривенной противoinфекционной или интенсивной поддерживающей терапии); Кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или в центральной нервной системе).

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

Понижение дозы препарата Децитабин Эльфа не рекомендуется.

При МДС

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, 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 $< 1000/\text{мкл}$) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. До восстановления содержания гранулоцитов выше $500/\text{мкл}$ 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 $< 25000/\text{мкл}$) 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-его 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 $> 1000/\text{мкл}$, содержание тромбоцитов $> 50000/\text{мкл}$) требуется больше 8 недель, то лечение препаратом 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.

Трехдневный режим дозирования

- Коррекция дозы в первые 3 цикла

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 $< 1000/\text{мкл}$) следует приложить все усилия для введения полной дозы препарата со стандартными интервалами между циклами. До восстановления содержания гранулоцитов выше $500/\text{мкл}$ можно проводить сопутствующую антибактериальную профилактику 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 $< 25000/\text{мкл}$) 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-его цикла

Если для восстановления гематологических показателей (абсолютное число нейтрофилов $> 1000/\text{мкл}$, тромбоциты $> 50000/\text{мкл}$) после предыдущего цикла введения препарата Децитабин 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 $11 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 8 часов ($33 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, $99 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{цикл}$).

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 $11 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 8 часов ($33 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, $99 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{цикл}$). 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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 4.4, 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность у детей с МДС не была изучена. Применение у детей с ОМЛ не рекомендуется, т.к. децитабин не показал эффективность у этой группы пациентов.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Децитабин вводят путем внутривенной инфузии. Центральный венозный катетер не требуется.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к децитабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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);
- миелосупрессия.

Особые указания

Миелосупрессия

Децитабин может усиливать имеющуюся у больных МДС и ОМЛ миелосупрессию и ее последствия, включая инфекции и кровотечения. Вызываемая препаратом Децитабин Эльфа 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 Децитабин Эльфа может быть приостановлено, доза может быть снижена или могут быть проведены поддерживающие мероприятия, как указано в разделах 4.2, 5.2.

Печеночная недостаточность

Возможность применения препарата Децитабин Эльфа у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Децитабин Эльфа пациентам с печеночной недостаточностью или пациентам, которые имеют признаки или симптомы печеночной недостаточности. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами.

Почечная недостаточность

Возможность применения препарата Децитабин Эльфа 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.

Дифференцировочный синдром

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 децитабина до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а в случае возобновления приема – рекомендуется соблюдать осторожность.

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 децитабина у этих пациентов не установлена.

Сообщалось о случаях кардиомиопатии с декомпенсированной сердечной недостаточностью, которая в отдельных случаях являлась обратимой при прекращении терапии, снижении дозы или назначении соответствующего лечения. Следует тщательно контролировать пациентов, в особенности пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе, для выявления признаков и симптомов сердечной недостаточности.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, organizing пневмонию и легочный фиброз, без признаков инфекционной этиологии у пациентов, получающих лечение децитабином. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с острым началом или неизвестных

ухудшением респираторных симптомов для исключения ИБЛ. При подтверждении ИБЛ следует начать соответствующее лечение.

Дети

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. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не проводилось специальных клинических исследований по взаимодействию децитабина с другими лекарственными средствами.

Вызываемая децитабином миелосупрессия может усиливаться другими противоопухолевыми препаратами.

Существует потенциальная возможность взаимодействия препарата Децитабин Эльфа с другими препаратами, активируемыми последовательным фосфорилированием (путем активации внутриклеточной фосфокиназы) и/или метаболизирующимися ферментами, вовлеченными в инактивацию децитабина (например, цитидин дезаминаза). Такие лекарственные препараты должны назначаться с осторожностью при терапии децитабином.

Влияние сопутствующей терапии на децитабин

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия, связанные с изоферментами CYP 450 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, скорее всего, не подвержен взаимодействию 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 более чем

в 20 раз превышающей максимально наблюдаемую в клинических условиях (Стах). Поэтому не ожидается опосредованных через CYP 450 лекарственных взаимодействий, а взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися через эти метаболические пути, маловероятно.

Децитабин является слабым ингибитором опосредуемого через P-gr транспорта *in vitro*, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через P-gr транспорт других препаратов (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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 Децитабин Эльфа, безопасный для наступления беременности. Женщины детородного возраста должны продолжать пользоваться эффективными способами контрацепции не менее 6 месяцев после окончания лечения.

В период лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратом Децитабин Эльфа мужчинам рекомендуется обязательно использовать адекватную контрацепцию, так как децитабин нарушает их репродуктивную функцию и оказывает мутагенное действие.

Беременность

Данные по использованию децитабина у беременных женщин отсутствуют. Исследования показали, что децитабин оказывает тератогенное действие у крыс и мышей. Потенциальный риск у человека неизвестен. Прием препарата Децитабин Эльфа во время беременности противопоказан. В случае развития беременности в период лечения следует немедленно отменить препарат.

Лактация

Неизвестно, выводится ли децитабин или его метаболиты с грудным молоком. Децитабин в период грудного вскармливания противопоказан, поэтому при необходимости применения препарата Децитабин Эльфа грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Из-за возможности развития бесплодия в результате применения препарата Децитабин Эльфа мужчинам рекомендуется получить консультацию о возможности консервации спермы до начала лечения. Пациенткам детородного возраста следует рекомендовать обратиться за консультацией по криоконсервации яйцеклеток до начала лечения препаратом Децитабин Эльфа.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния децитабина на способность к управлению автомобилем другими механизмами не проводилось. Если во время лечения у пациента появляются побочные действия, такие как анемия или ассоциированные с ней симптомы: слабость, утомляемость, головокружение, то следует рекомендовать проявлять осторожность при управлении автомобилем и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Ниже перечислены нежелательные явления, встречающиеся при применении децитабина у более чем 5 % пациентов при миелодиспластическом синдроме.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, панцитопения, лимфаденопатия, тромбоцитемия.

Нарушения со стороны сердца: застойная сердечная недостаточность, тахикардия, шумы в сердце.

Нарушения со стороны сосудов: снижение артериального давления, повышение артериального давления, петехии, гематомы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: 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.

Желудочно-кишечные нарушения: 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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, частые позывы к мочеиспусканию.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактические реакции, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, гипестезия, бессонница, спутанность сознания, тревожность, депрессия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: боль в ухе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: экхимоз, сыпь, эритема, зуд, крапивница, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, петехии, поражения кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: 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.

Общие нарушения и реакции в месте введения: эритема, отек, боль.

Нарушения метаболизма и питания: гипергликемия, гипоальбуминемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, обезвоживание.

Лабораторные и инструментальные данные: 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 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.

Побочные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненной этиологии (в т.ч. кисты и полипы): дифференцировочный синдром.

Нарушения со стороны сердца: кардиомиопатия (включая снижение фракции выброса).

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение функции печени; гипербилирубинемия.

Нарушения метаболизма и питания: гипергликемия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Наиболее частыми побочными реакциями со стороны кроветворной системы при применении децитабина были: фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия и лейкопения.

Также во время применения децитабина наблюдались такие серьезные связанные с инфекциями побочные реакции, как: септический шок, сепсис и пневмония.

У пациентов, принимавших децитабин, 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 4.2.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органному классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	очень часто	пневмония*, инфекции мочевыводящих путей*, другие инфекции (все вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, включая смертельные)* ¹ ;
	часто	септический шок*, сепсис*, синусит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	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
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	гиперчувствительность, включая анафилактические реакции (гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, анафилактоидный шок).
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	диарея, рвота, стоматит, тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	пирексия

* - включая случаи со смертельным исходом

¹ — исключая пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, септический шок и синусит

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев прямой передозировки децитабина не зарегистрировано, и специфического антидота нет. Однако в ранних клинических исследованиях 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 дозозависимыми нежелательными явлениями, в основном миелосупрессией (см. раздел 4.8).

При передозировке проводится поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC08

Механизм действия

Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) – аналог нуклеозида цитидина, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Популяционные фармакокинетические параметры децитабина были получены в ходе трех исследований, в которых применялся 5-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 острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и миелодиспластическим синдромом (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 1.

Таблица 1. Сводные данные по популяционным фармакокинетическим параметрам для среднестатистического пациента (5-дневный и 3-дневный режимы)

5-дневный режим			3-дневный режим	
Параметр	Ожидаемое значение	95 % CI	Ожидаемое значение	95 % CI
C _{max} (нг/мл)	107	88,5-129	42,3	35,2-50,6
AUC _{cum} (нг.в/мл)	580	480-695	1161	972-1390
t _{1/2} (мин)	68,2	54,2-79,6	67,5	53,6-78,8
Vdss (L)	116	84,1-153	49,6	34,9-65,5
CL (л/ч)	298	249-359	201	168-241

AUC = площадь под кривой «концентрация-время» в плазме

CL = общий клиренс в организме

C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация

t_{1/2} = 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 ч. 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.

Биотрансформация

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 P450 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 почками (~ 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 (Р-рр).

Элиминация

Средний клиренс вещества из плазмы крови после внутривенного введения онкологическим больным составлял > 200 л/час с умеренным индивидуальным разбросом (Коэффициент вариации (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 почками.

Особые группы пациентов

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.

Лица пожилого возраста

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 на фармакокинетику 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 изоферменты СYP450 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Калия дигидрофосфат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг децитабина помещают в прозрачный 20 мл флакон 1 гидролитического класса. Флакон укупоривают пробкой резиновой, запечатывают алюминиевым колпачком типа «flip-off» красного цвета. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции 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.

Децитабин 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.

Приготовленный раствор следует вводить непосредственно после приготовления.

Децитабин нельзя вводить через один внутривенный катетер с другими препаратами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Научно-производственный центр «Эльфа» (АО НПЦ «Эльфа»)

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./факс: +7 (495) 679-89-60

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Научно-производственный центр «Эльфа» (АО НПЦ «Эльфа»)

РФ, 115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 14, стр. 2

тел./ факс: +7 (495) 679-89-60

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Децитабин Эльфа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.