

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: децитабин.

Каждый флакон содержит 50 мг децитабина.

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

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

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная масса белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Децитабин 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.

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 вернуться 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 противомикробной или интенсивной поддерживающей терапии);

Кровотечения (желудочно-кишечные, мочеполовые, легочные с количеством тромбоцитов $< 25000/\text{мкл}$ или в центральной нервной системе).

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

Понижение дозы препарата Децитабин 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/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 печеночной недостаточностью

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).

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

Дети

Безопасность и эффективность децитабина у детей с МДС не была изучена. Применение децитабина у детей с ОМЛ не рекомендуется, т.к. децитабин не показал эффективность у этой группы пациентов. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

Способ применения

Децитабин вводят путем внутривенной инфузии. Центральный венозный катетер не требуется. Децитабин нельзя вводить через общий венозный катетер с другими лекарственными препаратами. Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к децитабину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Миелосупрессия

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, организующую 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.

Нарушение функции печени

Возможность применения децитабина у пациентов с печеночной недостаточностью не установлена. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Децитабин у пациентов с нарушениями функции печени и у пациентов с признаками или симптомами нарушения функции печени. До начала лечения препаратом Децитабин, перед каждым последующим циклом, а также по мере необходимости следует выполнить оценку функциональной активности печени (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Применение децитабина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не исследовано. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Децитабин у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). До начала лечения препаратом Децитабин, перед каждым последующим циклом, а также по мере необходимости следует выполнить оценку функциональной активности почек (см. раздел 4.2).

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

Пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью в анамнезе или с заболеванием сердца в стадии декомпенсации не включали в клинические исследования, поэтому безопасность и эффективность препарата Децитабин у таких пациентов не установлены. 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит калия.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, что эквивалентно 1,15% рекомендованной ВОЗ максимальной суточной дозе – 2 г натрия для взрослого человека.

Указанное содержание калия и натрия получается после восстановления и разведения препарата.

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 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 (C_{max}).

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-*gp* транспорта *in vitro*, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через P-*gp* транспорт других препаратов (см. раздел 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Из-за генотоксического потенциала децитабина (см. раздел 5.3) женщины детородного возраста должны использовать эффективные меры контрацепции и избегать беременности во время лечения децитабином и в течение 6 месяцев после завершения лечения. Мужчинам следует использовать эффективные меры контрацепции, и им следует рекомендовать не заводить ребенка во время приема Децитабина и в течение 3 месяцев после завершения лечения (см. раздел 5.3).

Применение децитабина с гормональными контрацептивами не изучалось.

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении децитабина у беременных женщин. Исследования показали, что децитабин оказывает тератогенное действие на крыс и мышей (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Основываясь на результатах исследований на животных и его механизме действия, Децитабин не следует применять во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции. Перед началом лечения всем женщинам детородного возраста следует провести тест на беременность. Если Децитабин используется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема этого лекарственного средства, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли децитабин или его метаболиты с грудным молоком. Децитабин противопоказан при грудном вскармливании; поэтому, если требуется лечение этим лекарством, грудное вскармливание необходимо прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии децитабина на фертильность у человека отсутствуют. В доклинических исследованиях на животных децитабин изменяет мужскую фертильность и обладает мутагенным действием. Из-за возможности бесплодия в результате терапии децитабином мужчинам следует обратиться за консультацией по вопросам сохранения спермы, а пациенткам детородного возраста следует обратиться за консультацией по вопросам криоконсервации яйцеклеток до начала лечения.

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

Децитабин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов необходимо информировать о возможном развитии нежелательных реакций (например, анемии) при лечении препаратом Децитабин.

Пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 35\%$) являются лихорадка, анемия и тромбоцитопения.

Наиболее частыми нежелательными реакциями 3/4 степени ($\geq 20\%$) были пневмония, тромбоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения и анемия.

В клинических исследованиях у 30% пациентов, получавших децитабин, и у 25% пациентов, получавших лечение в группе сравнения, отмечались нежелательные реакции с летальным исходом во время лечения или в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

В группе лечения децитабином частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций была выше у женщин по сравнению с мужчинами (43% против 32%).

Резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, встречающиеся при применении препарата Децитабин 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: снижение артериального давления, повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, тахикардия, петехии, гематомы, шумы в сердце.

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.

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.

Информация о нежелательных реакциях представлена на основании обобщенных данных клинических испытаний с участием 293 пациентов с ОМЛ, получавших децитабин. В таблице отражены данные клинических исследований ОМЛ и постмаркетингового опыта. Нежелательные реакции приведены ниже в таблице согласно системно-органным классам (СОК) и частоте встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Таблица 1 – Нежелательные реакции, связанные с применением децитабина				
Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция	Частота	
			Все классы, %	Классы 3-4а, %
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония*	24	20
		Инфекция мочевыводящих путей*	15	7

		Все другие инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые)*, ^{b, c, d}	63	39
	Часто	Септический шок*	6	4
		Сепсис*	9	8
		Синусит	3	1
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Синдром дифференциации	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Фебрильная нейтропения*	34	32
		Нейтропения*	32	30
		Тромбоцитопения*, ^e	41	38
		Анемия	38	31
		Лейкопения	20	18
	Нечасто	Панцитопения*	< 1	< 1
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность, включая анафилактическую реакцию ^f	1	< 1
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Гипергликемия	13	3
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль	16	1
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Кардиомиопатия	< 1	< 1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Эпистаксис	14	2
	Частота неизвестна	Интерстициальная болезнь легких	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея	31	2
		Рвота	18	1
		Тошнота	33	< 1
	Часто	Стоматит	7	1
	Частота неизвестна	Энтероколит, включая нейтропенический колит, воспаление слепой кишки*	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень часто	Нарушение функции печени	11	3
	Часто	Гипербилирубинемия ^g	5	<1
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)	< 1	НП

Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия	48	9
^a Худшие критерии общей терминологии Национального института рака для оценки нежелательных явлений. ^b За исключением пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, сепсиса, септического шока и синусита. ^c Наиболее часто сообщаемыми «другими инфекциями» в исследовании DACO-016 были: оральная герпес, оральная кандидоз, фарингит, инфекция верхних дыхательных путей, флегмона, бронхит, назофарингит. ^d Включая инфекционный энтероколит. ^e Включая кровотечения, связанные с тромбоцитопенией, включая случаи со смертельным исходом. ^f Включая предпочтительные термины: гиперчувствительность, лекарственная гиперчувствительность, анафилактическая реакция, анафилактический шок, анафилактоидная реакция, анафилактоидный шок. ^g В клинических исследованиях ОМЛ и МДС частота сообщений о гипербилирубинемии составила 11% для всех степеней и 2% для 3-4 степени. * Включает события с летальным исходом. НП = не применимо.				

Описание отдельных нежелательных реакций

Гематологические реакции

Наиболее часто сообщаемыми гематологическими нежелательными реакциями, связанными с лечением децитабином, были фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия и лейкопения.

Сообщалось о серьезных побочных реакциях, связанных с кровотечением, некоторые из которых приводили к летальному исходу, такие как кровотечение в центральной нервной системе (2%) и желудочно-кишечное кровотечение (2%), в контексте тяжелой тромбоцитопении у пациентов, получающих децитабин.

Гематологические нежелательные реакции на лекарственные препараты следует купировать путем рутинного мониторинга общего анализа крови и раннего назначения поддерживающей терапии по мере необходимости. Поддерживающее лечение включает профилактическое введение антибиотиков и/или поддержку факторов роста (например, Г-КСФ) при нейтропении и переливание крови при анемии или тромбоцитопении в соответствии с институциональными рекомендациями. Информацию о ситуациях, когда введение децитабина следует отложить, см. в разделе 4.2.

Инфекции и инвазии

У пациентов, получавших децитабин, были зарегистрированы серьезные инфекционные нежелательные реакции с потенциально летальным исходом, такие как септический шок, сепсис, пневмония и другие инфекции (вирусные, бактериальные и грибковые).

Желудочно-кишечные нарушения

Во время лечения децитабином сообщалось о случаях энтероколита, включая нейтропенический колит, воспаление слепой кишки. Энтероколит может привести к септическим осложнениям и может быть связан с летальным исходом.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких (включая инфильтраты в легких, организуясь пневмонию и легочный фиброз) без признаков инфекционной этиологии у пациентов, получавших децитабин.

Дифференциальный синдром

Сообщалось о случаях синдрома дифференцировки (также известного как синдром ретиноевой кислоты) у пациентов, получавших децитабин. Дифференциальный синдром может быть фатальным, а симптомы и клинические признаки включают респираторный

дистресс, инфильтраты в легких, лихорадку, сыпь, отек легких, периферические отеки, быстрое увеличение массы тела, плевральный выпот, перикардальный выпот, гипотензию и почечную дисфункцию. Дифференциальный синдром может протекать с сопутствующим лейкоцитозом или без него. Также могут возникать синдром капиллярной утечки и коагулопатия (см. раздел 4.4).

Дети

Оценка безопасности у детей основана на ограниченных данных по безопасности из исследования фазы I/II по оценке фармакокинетики, безопасности и эффективности децитабина у детей (в возрасте от 1 до 14 лет) с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ (n = 17) (см. раздел 5.1). В этом педиатрическом исследовании не было обнаружено никаких новых сигналов безопасности.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Опыт передозировки у человека и специфический антидот отсутствует. Однако, данные ранних клинических исследований в опубликованной литературе при дозах, более чем в 20 раз превышающих текущую терапевтическую дозу, сообщают об усилении миелосупрессии, включая длительную нейтропению и тромбоцитопению. Токсичность, скорее всего, будет проявляться выраженными дозозависимыми нежелательными явлениями, в основном миелосупрессией (см. раздел 4.8). В качестве лечения используют поддерживающую терапию.

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 2.

Таблица 2 – 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 _{0-∞} (нг.в/мл)	580	480-695	1161	972-1390
t _{1/2} (мин)	68,2	54,2-79,6	67,5	53,9-65,5
V _{dss} (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 V _{dss} = 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. V_{dss} 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 Р450 не участвует в метаболизме децитабина. Основным 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

Анализ популяционной фармакокинетики показал, что фармакокинетика децитабина не зависит от возраста (изучался диапазон возраста от 40 до 87 лет, среднее значение - 70 лет).

Пол

Анализ популяционной фармакокинетики децитабина не выявил каких-либо клинически значимых различий между мужчинами и женщинами.

Раса

Большинство пациентов, включенных в клинические исследования, принадлежали к европеоидной расе. Вместе с тем, анализ популяционной фармакокинетики децитабина не выявил влияния расы на фармакокинетику децитабина.

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.

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 CYP450 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.

Дети

Популяционный фармакокинетический анализ децитабина показал, что после учета размера тела нет различий между ФК-параметрами децитабина у детей с ОМЛ и у взрослых с ОМЛ или МДС.

5.3. Данные доклинической безопасности

Официальных исследований канцерогенности децитабина не проводилось. Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что децитабин обладает канцерогенным потенциалом.

Имеющиеся данные исследований *in vitro* и *in vivo* предоставляют достаточные доказательства того, что децитабин обладает генотоксическим потенциалом. Данные литературы также указывают на то, что децитабин оказывает неблагоприятное воздействие на все аспекты репродуктивного цикла, включая фертильность, эмбрионально-плодовое развитие и постнатальное развитие.

Исследования токсичности на крысах и кроликах при введении многократных доз показали, что основной токсичностью была миелосупрессия, включая воздействие на костный мозг, которое было обратимым при прекращении лечения. Желудочно-кишечная токсичность также наблюдалась у самцов, атрофия яичек не исчезла в течение запланированных периодов восстановления. Введение децитабина новорожденным/молодым крысам показало сравнимый профиль общей токсичности, как и у старых крыс. Нейроповеденческое развитие и репродуктивная способность не пострадали, когда неонатальных/молодых крыс лечили дозами, вызывающими миелосупрессию (см. раздел 4.2 для получения информации об использовании у детей).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Калия дигидрофосфат

Натрия гидроксид

1 М раствор натрия гидроксида или 10% раствор кислоты хлороводородной (для корректировки 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)

Невскрытый флакон

3 года.

Восстановленный и разведенный раствор

Препарат Децитабин в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций комнатной температуры (20 – 25°C). 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) комнатной температуры (20 – 25°C) до конечной концентрации 0,1 – 1,0 мг/мл.

Если раствор для инфузий не предполагается вводить в течение 15 минут после приготовления, то лиофилизат в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций комнатной температуры (20 – 25°C) и затем разбавляют холодным инфузионным раствором (2 – 8 °C) и хранят при 2 – 8 °C не более 4 часов.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (коробка) для защиты от действия света при температуре не выше 25°C.

Условия хранения восстановленного и разведенного лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 129,6 мг лекарственного препарата (соответствует 50 мг децитабина) во флаконах бесцветного стекла объемом 20 мл, укупоренных пробкой резиновой медицинской из бромбутилового компаунда с силикатным наполнителем и обкатанных колпачком алюмопластиковым.

На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной.

По одному флакону в коробке с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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.

Восстановление раствора

Содержимое одного флакона следует асептически разбавить в 10 мл воды для инъекций. После восстановления 1 мл содержит около 5 мг децитабина при pH от 6,7 до 7,3. В течение 15 минут после восстановления раствор необходимо дополнительно разбавить холодной инфузионной жидкостью: раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%) для инъекций или 5% раствором глюкозы для инъекций до конечной концентрации 0,15-1,0 мг/мл.

Перед введением приготовленный раствор необходимо визуально проверить на наличие механических включений и изменение цвета. При обнаружении механических включений или изменении цвета запрещено использовать приготовленный раствор.

Децитабин нельзя вводить через один внутривенный катетер с другими препаратами.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный бесцветный раствор.

Для получения информации о сроке годности и хранении приготовленного раствора см. раздел 6.3.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Тел./факс: +375 (17) 357 87 61

Эл. почта: info@iboch.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез»

188663, Ленинградская область, Всеволожский район, городской поселок Кузьмоловский, станция Капитолово, № 134, литер 1

Тел.: +7 (812) 329-92-36, + 7 (812) 329-80-80

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Телефон: +375 (17) 397-96-12

Факс: +375 (17) 393-96-17

E-mail: reclamation@iboch.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Децитабин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).