

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДЕЦИТАБИН ВЕЛФАРМ, 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 5 мг 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.

Лиофилизат белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ДЕЦИТАБИН ВЕЛФАРМ 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 (ОМЛ) 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-дневный для лечения ОМЛ и 3-дневный или 5-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-дневном режиме дозирования в среднем ответ наступал через 3,5 цикла, а при 3-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 >38,5°C и абсолютное количество нейтрофилов <1000/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 ВЕЛФАРМ может быть возобновлено после улучшения или стабилизации состояния при адекватном лечении (противоинфекционной терапии, трансфузиях или введении колониестимулирующих факторов).

Понижение дозы препарата ДЕЦИТАБИН ВЕЛФАРМ 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/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/мкл, тромбоциты >50000/мкл) после предыдущего цикла введения децитабина требуется больше 6 недель, а сохраняющаяся цитопения расценена как связанная с применением препарата, то начало следующего цикла откладывают и дозу снижают по следующему алгоритму.

Любое снижение дозы сохраняется до конца лечения, т.е. обратно дозу повышать нельзя.

- Если для восстановления требуется более 6 недель, но менее 8 недель, то начало следующего цикла откладывают на срок до 2 недель, а дозу в следующем цикле снижают до 11 мг/м² каждые 8 часов (33 мг/м²/сут, 99 мг/м²/цикл).
- Если для восстановления требуется более 8 недель, но менее 10 недель, то начало следующего цикла откладывают еще максимум на 2 недели, а дозу в следующем цикле снижают до 11 мг/м² каждые 8 часов (33 мг/м²/сут, 99 мг/м²/цикл). В последующих циклах дозу поддерживают в зависимости от клинических показаний.
- Если для восстановления требуется более 10 недель, то применение препарата прекращают, и в течение 7 дней после окончания 10-ой недели анализируют костный мозг для выявления прогрессирования заболевания. Если больной получил по крайней мере 6 циклов лечения, и у него сохраняется благоприятный эффект, то при отсутствии прогрессирования по усмотрению врача допускается отсрочка очередного цикла более чем на 10 недель.

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 в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Безопасность и эффективность децитабина у детей с МДС не была изучена. Применение у детей с ОМЛ не рекомендуется, так как децитабин не показал эффективности у этой группы пациентов.

Способ применения

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

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена 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.

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 децитабином 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 децитабина 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 неизвестным 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 децитабина у пациентов с нарушениями функции печени и у пациентов с признаками или симптомами нарушения функции печени. До начала лечения децитабином, 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 децитабина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). До начала лечения децитабином, 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 применения децитабина до тех пор, пока симптомы не исчезнут, а в случае возобновления применения – 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 децитабина 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

Калий

Данный лекарственный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на 1 флакон, т.е., по сути, "не содержит калия".

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 флакон, то есть, по сути, "не содержит 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 децитабина 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 Р-гр транспорта *in vitro*, и поэтому вряд ли может влиять на опосредуемый через Р-гр 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 децитабином, 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 децитабином 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 децитабина 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 децитабина грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Из-за возможности развития бесплодия в результате применения децитабина 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 децитабином.

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 нежелательные реакции, 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

Наиболее часто встречавшимися нежелательными реакциями как для 3-дневного, так и 5-

дневного режимов дозирования при миелодиспластическом синдроме были миелосупрессия и связанные с ней осложнения.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении децитабина у пациентов с МДС

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

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

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 сердца: сердечная недостаточность, тахикардия, шумы в сердце.

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

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

Нарушения со стороны мышечной, костной 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.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: отек, боль, лихорадка, озноб, чувство недомогания, заторможенность, 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 нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), уменьшение массы тела.

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.

Нежелательные 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).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени; гипербилирубинемия.

Нарушения метаболизма и питания: гипергликемия.

Нежелательные реакции при применении децитабина у пациентов с ОМЛ

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления при ОМЛ.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония*, инфекции мочевыводящих путей*, другие инфекции (все вирусные, бактериальные, грибковые инфекции)* 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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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.		

Описание отдельных нежелательных реакций

Наиболее частыми нежелательными 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 нежелательные реакции, как: септический шок, сепсис и пневмония.

У пациентов, принимавших децитабин, наблюдались следующие серьезные нежелательные 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 нежелательных 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 нейтропии, 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.

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

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

Тел.: 8-800-550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев прямой передозировки децитабина не зарегистрировано. 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).

Лечение

Специфического антидота нет. При передозировке проводится поддерживающая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC08.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 ОМЛ и 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)

Параметр	5-дневный режим		3-дневный режим	
	Ожидаемое значение	95 % ДИ	Ожидаемое значение	95 % ДИ
C _{max} (нг/мл)	107	88,5–129	42,3	35,2–50,6
AUC _{cum}	580	480–695	1161	972–1390

(нг.в/мл)				
$t_{1/2}$ (мин)	68,2	54,2–79,6	67,5	53,6–78,8
Vd_{ss} (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 Vd_{ss} – средний объем распределения в равновесном состоянии ДИ – доверительный интервал				

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. Vd_{ss} 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 P-gr.

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 ^{14}C -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 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.

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

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

1 М раствор кислоты хлористоводородной (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)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 4 часов при температуре 2–8 °C.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 4 часов при температуре 2–8 °С, если восстановление (разведение) и т.п. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 50 мг во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 20 мл, укупоренные пробками хлорбутилкауучковыми с полимерным покрытием, обжатые алюминиевыми или комбинированными алюминиевыми с пластмассовой крышкой колпачками.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

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

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.

Инструкции по растворению и разведению лекарственного препарата перед применением

Децитабин в асептических условиях растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций. После растворения каждый мл полученного раствора содержит примерно 5,0 мг децитабина при pH 6,7–7,3.

Восстановленный раствор представляет собой бесцветную жидкость.

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.

Введение препарата в течение 15 минут после приготовления

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.

Отсроченное введение препарата

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать)

соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: inbox@velpharm-m.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (800) 250-02-05; +7 (495) 780-00-70

E-mail по вопросам безопасности и эффективности ЛП: safety@velpharm-m.ru

E-mail по вопросам качества готовой продукции: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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