

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dacogen 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg δεσιταβίνης.

Μετά από ανασύσταση με 10 ml ύδατος για ενέσιμα, κάθε ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 5 mg δεσιταβίνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,29 mmol νατρίου (E524).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για διάλυμα προς έγχυση).

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dacogen ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα *de novo* ή δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για την καθιερωμένη χημειοθεραπεία εφόδου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση του Dacogen πρέπει να αρχίζει υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

Σε έναν κύκλο θεραπείας, το Dacogen χορηγείται σε δόση των 20 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας, η οποία επαναλαμβάνεται ημερησίως επί 5 συνεχείς ημέρες (δηλ. συνολικά 5 δόσεις ανά κύκλο θεραπείας). Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/m<sup>2</sup> και η συνολική δόση ανά κύκλο θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg/m<sup>2</sup>. Αν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί το συντομότερο δυνατό. Ο κύκλος πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς και την παρατηρηθείσα τοξικότητα. Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία για τουλάχιστον 4 κύκλους. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστούν περισσότεροι από 4 κύκλοι για να επιτευχθεί πλήρης ή μερική ύφεση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί όσο ο ασθενής δείχνει ανταπόκριση, συνεχίζει να ωφελείται ή εμφανίζει σταθερή νόσο, δηλ. απουσία εμφανούς εξέλιξης της νόσου.

Αν μετά από 4 κύκλους, οι αιματολογικές τιμές του ασθενούς (π.χ. ο αριθμός αιμοπεταλίων ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων) δεν έχουν επανέλθει στα προ θεραπείας επίπεδα ή αν υπάρξει εξέλιξη της νόσου (ο αριθμός των περιφερικών βλαστών αυξάνεται ή ο αριθμός των βλαστών στο μυελό των οστών επιδεινώνεται), μπορεί να θεωρηθεί ότι ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται και πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές αντί του Dacogen.

Η προκαταρκτική χορήγηση φαρμάκου για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου δε συνιστάται συνήθως, αλλά μπορεί να χορηγηθεί, εάν απαιτείται.

#### *Αντιμετώπιση της μυελοκαταστολής και των σχετιζόμενων επιπλοκών*

Η μυελοκαταστολή και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μυελοκαταστολή (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία) είναι συχνές σε ασθενείς με ΟΜΛ που λαμβάνουν ή δε λαμβάνουν θεραπεία. Οι επιπλοκές της μυελοκαταστολής περιλαμβάνουν τις λοιμώξεις και την αιμορραγία. Η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, αν ο ασθενής εμφανίσει σχετιζόμενες με τη μυελοκαταστολή επιπλοκές, όπως αυτές που περιγράφονται παρακάτω:

- Εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  και απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων  $< 1.000/\mu\text{L}$ )
- Ενεργή ιογενής, βακτηριακή ή μυκητιασική λοίμωξη (δηλ. λοίμωξη για την οποία απαιτείται ενδοφλέβια αγωγή κατά των λοιμώξεων ή εκτενής υποστηρικτική αγωγή)
- Αιμορραγία (γαστρεντερική, ουρογεννητικής οδού, πνευμονική με αιμοπετάλια  $< 25.000/\mu\text{L}$ , ή οποιαδήποτε αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος)

Η θεραπεία με Dacogen μπορεί να επαναρχίσει μόλις βελτιωθούν ή σταθεροποιηθούν οι καταστάσεις αυτές με επαρκή θεραπεία (θεραπεία κατά των λοιμώξεων, μεταγγίσεις ή αυξητικούς παράγοντες).

Σε κλινικές μελέτες, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έλαβαν Dacogen χρειάστηκαν καθυστέρηση της χορήγησης. Η μείωση της δόσης δε συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Dacogen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΟΜΛ ηλικίας  $< 18$  ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η ανάγκη για προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί. Αν σημειωθεί επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει αξιολογηθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Dacogen χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Δεν απαιτείται κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δεσιταβίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Μυελοκαταστολή

Η μυελοκαταστολή και οι επιπλοκές της μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων και της αιμορραγίας που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΟΜΛ μπορεί να επιδεινωθούν με τη θεραπεία

με Dacogen. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (οφειλόμενων σε οποιοδήποτε παθογόνο όπως βακτηριακό, μυκητιασικό και ιικό), με δυνητικά θανατηφόρα έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης και να θεραπεύονται άμεσα.

Σε κλινικές μελέτες, η πλειοψηφία των ασθενών είχε μυελοκαταστολή Βαθμού 3/4 κατά την έναρξη. Σε ασθενείς με ανωμαλίες Βαθμού 2 κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε επιδείνωση της μυελοκαταστολής στους περισσότερους ασθενείς και συχνότερα από ότι σε ασθενείς με ανωμαλίες Βαθμού 1 ή 0 κατά την έναρξη. Η μυελοκαταστολή που προκαλείται από το Dacogen είναι αναστρέψιμη. Πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά γενικός αιματολογικός έλεγχος και καταμέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Παρουσία μυελοκαταστολής ή των επιπλοκών της, η θεραπεία με Dacogen μπορεί να διακοπεί προσωρινά και/ή μπορεί να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσιταβίνη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθημάτων, οργανωμένης πνευμονίας και πνευμονικής ίνωσης) χωρίς σημεία λοιμώδους αιτιολογίας. Πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση των ασθενών με οξεία εμφάνιση ή ανεξήγητη επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων για τον αποκλεισμό ILD. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης της ILD, θα πρέπει να γίνεται έναρξη κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Dacogen σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς που αναπτύσσουν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής δυσλειτουργίας. Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, καθώς και ως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του Dacogen σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] < 30 ml/min). Δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, καθώς και ως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Καρδιακή νόσος

Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή κλινικά ασταθούς καρδιακής νόσου αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και συνεπώς, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dacogen στους ασθενείς αυτούς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Μετεγκριτικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιομυοπάθειας με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ορισμένες περιπτώσεις αναστρέψιμη μετά από διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή διορθωτική θεραπεία. Οι ασθενείς, ειδικά εκείνοι με ιστορικό καρδιοπάθειας, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

#### Σύνδρομο διαφοροποίησης

Περιπτώσεις συνδρόμου διαφοροποίησης (γνωστό επίσης ως σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσιταβίνη. Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι θανατηφόρο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με υψηλή δόση ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών και παρακολούθησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά την πρώτη έναρξη συμπτωμάτων ή σημείων που υποδηλώνουν σύνδρομο διαφοροποίησης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του Dacogen έως την αποδρομή των συμπτωμάτων, και συνιστάται προσοχή εφόσον χορηγηθεί εκ νέου.

### Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mmol καλίου ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση και την αραιώση του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση, αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol (39 mg) καλίου ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,29 mmol (6,67 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο. Μετά την ανασύσταση και την αραιώση του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση, αυτό το φάρμακο περιέχει μεταξύ 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) νατρίου ανά δόση (ανάλογα με το υγρό έγχυσης για την αραιώση), που ισοδυναμεί με 0,7-7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης της δεσιταβίνης με άλλα φάρμακα. Υπάρχει πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες που ενεργοποιούνται επίσης με διαδοχική φωσφορυλίωση (μέσω ενδοκυτταρικών διεργασιών φωσφοκινάσης) και/ή μεταβολίζονται από ένζυμα που εμπλέκονται στην απενεργοποίηση της δεσιταβίνης (π.χ. απαμινάση της κυτιδίνης). Συνεπώς, πρέπει να εφιστάται η προσοχή εάν οι δραστηριότητες αυτές ουσίες συνδυαστούν με δεσιταβίνη.

### Επίδραση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη δεσιταβίνη

Δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούμενες από το κυτόχρωμα (CYP) 450, δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της δεσιταβίνης δε διαμεσολαβείται από αυτό το σύστημα, αλλά από οξειδωτική απαμίνωση.

### Επίδραση της δεσιταβίνης σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Λόγω της χαμηλής *in vitro* δέσμευσής της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (< 1%), η δεσιταβίνη είναι απίθανο να εκτοπίσει συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα από τη δέσμευσή τους με πρωτεΐνες του πλάσματος. Έχει καταδειχθεί ότι η δεσιταβίνη είναι ασθενής αναστολέας της διαμεσολαβούμενης από τη P-gr μεταφοράς *in vitro* και συνεπώς, δεν αναμένεται να επηρεάσει ούτε τη διαμεσολαβούμενη από τη P-gr μεταφορά συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Λόγω του γονοτοξικού δυναμικού της δεσιταβίνης (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να αποφεύγουν να καταστούν έγκυες για όσο διάστημα ακολουθούν θεραπεία με το Dacogen και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να ενημερώνονται ώστε να μην τεκνοποιήσουν όσο λαμβάνουν το Dacogen, καθώς και για 3 μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η χρήση δεσιταβίνης με ορμονικά αντισυλληπτικά δεν έχει μελετηθεί.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Dacogen σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η δεσιταβίνη είναι τερατογόνος σε αρουραίους και επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Βάσει των αποτελεσμάτων από μελέτες σε ζώα και του μηχανισμού δράσης του, το Dacogen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Μία δοκιμασία κύησης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Αν το Dacogen χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, ή αν μία ασθενής καταστεί έγκυος όσο λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η δεσιταβίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Το Dacogen αντενδείκνυται κατά το θηλασμό. Συνεπώς, αν απαιτείται θεραπεία με αυτό το φάρμακο, ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της δεσιταβίνης στη γονιμότητα. Σε μη κλινικές μελέτες σε ζώα, η δεσιταβίνη μεταβάλλει την ανδρική γονιμότητα και είναι μεταλλαξιογόνος. Λόγω της πιθανότητας στειρότητας ως συνέπεια της θεραπείας με Dacogen, οι άνδρες πρέπει να αναζητήσουν συμβουλευτική υποστήριξη σχετικά με τη συντήρηση του σπέρματός τους και οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αναζητήσουν συμβουλευτική υποστήριξη σχετικά με την κρυσταλλοποίηση ωαρίων πριν από την έναρξη της θεραπείας.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Dacogen έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η αναιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 35\%$ ) που αναφέρθηκαν είναι η πυρεξία, η αναιμία και η θρομβοπενία.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες 3<sup>ου</sup>/4<sup>ου</sup> βαθμού ( $\geq 20\%$ ) περιελάμβαναν την πνευμονία, τη θρομβοπενία, την ουδετεροπενία, την εμπύρετη ουδετεροπενία και την αναιμία.

Σε κλινικές μελέτες, το 30% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Dacogen και το 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στο σκέλος σύγκρισης είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες με θανατηφόρο κατάληξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 30 ημερών μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης.

Στην ομάδα θεραπείας του Dacogen, υπήρχε υψηλότερη επίπτωση της διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (43% έναντι 32%).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε 293 ασθενείς με ΟΜΛ που έλαβαν θεραπεία με Dacogen συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Ο παρακάτω πίνακας αντανάκλα τα δεδομένα από κλινικές μελέτες για την ΟΜΛ και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί με το Dacogen**

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί) | Ανεπιθύμητη ενέργεια | Συχνότητα                       |                                                          |
|----------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                            |                            |                      | Όλοι οι βαθμοί <sup>a</sup> (%) | 3 <sup>ου</sup> -4 <sup>ου</sup> βαθμού <sup>a</sup> (%) |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Πολύ συχνές                | πνευμονία*           | 24                              | 20                                                       |
|                            |                            | ουρολοίμωξη*         | 15                              | 7                                                        |

|                                                                                         |             |                                                                                         |            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                                                         |             | Όλες οι άλλες λοιμώξεις (ιικές, βακτηριακές, μυκητιασικές)*, β, γ, δ                    | 63         | 39         |
|                                                                                         | Συχνές      | σηπτικό σοκ*                                                                            | 6          | 4          |
|                                                                                         |             | σηψαιμία*                                                                               | 9          | 8          |
|                                                                                         |             | παραρρινοκολπίτιδα                                                                      | 3          | 1          |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | Μη γνωστές  | σύνδρομο διαφοροποίησης                                                                 | Μη γνωστές | Μη γνωστές |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                                | Πολύ συχνές | εμπύρετη ουδετεροπενία*                                                                 | 34         | 32         |
|                                                                                         |             | ουδετεροπενία*                                                                          | 32         | 30         |
|                                                                                         |             | θρομβοπενία*, ε                                                                         | 41         | 38         |
|                                                                                         |             | αναιμία                                                                                 | 38         | 31         |
|                                                                                         |             | λευκοπενία                                                                              | 20         | 18         |
|                                                                                         | Όχι συχνές  | πανκυτταροπενία*                                                                        | < 1        | < 1        |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                                | Συχνές      | υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης <sup>στ</sup>          | 1          | < 1        |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                                              | Πολύ συχνές | υπεργλυκαιμία                                                                           | 13         | 3          |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                                      | Πολύ συχνές | κεφαλαλγία                                                                              | 16         | 1          |
| Καρδιακές διαταραχές                                                                    | Όχι συχνές  | καρδιομυοπάθεια                                                                         | < 1        | < 1        |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου                | Πολύ συχνές | επίσταξη                                                                                | 14         | 2          |
|                                                                                         | Μη γνωστές  | διάμεση πνευμονοπάθεια                                                                  | Μη γνωστές | Μη γνωστές |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                                           | Πολύ συχνές | διάρροια                                                                                | 31         | 2          |
|                                                                                         |             | έμετος                                                                                  | 18         | 1          |
|                                                                                         |             | ναυτία                                                                                  | 33         | < 1        |
|                                                                                         | Συχνές      | στοματίτιδα                                                                             | 7          | 1          |
|                                                                                         | Μη γνωστές  | εντεροκολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενικής κολίτιδας, φλεγμονή του τυφλού* | Μη γνωστές | Μη γνωστές |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                                 | Πολύ συχνές | ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική                                                       | 11         | 3          |
|                                                                                         | Συχνές      | υπερχολερυθριναιμία <sup>ζ</sup>                                                        | 5          | < 1        |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                                         | Όχι συχνές  | οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet)                                | < 1        | ΔΕ         |

|                                                       |             |         |    |   |
|-------------------------------------------------------|-------------|---------|----|---|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές | πυρεξία | 48 | 9 |
|-------------------------------------------------------|-------------|---------|----|---|

- <sup>α</sup> Χειρότερος βαθμός κατά τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.
- <sup>β</sup> Εξαίρονται πνευμονία, ουρολοίμωξη, σηψαιμία, σηπτική καταπληξία και παραρρινοκολπίτιδα.
- <sup>γ</sup> Οι περισσότεροι συχνά αναφερόμενες "άλλες λοιμώξεις" στη μελέτη DACO-016 ήταν: στοματικός έρπης, στοματική καντιντίαση, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, κυτταρίτιδα, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα.
- <sup>δ</sup> Συμπεριλαμβανομένης της λοιμώδους εντεροκολίτιδας.
- <sup>ε</sup> Συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας που σχετίζεται με θρομβοπενία, περιλαμβανομένων των θανατηφόρων περιστατικών
- <sup>στ</sup> Συμπεριλαμβανομένων των προτιμώμενων όρων υπερευαισθησία, υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση, αναφυλακτοειδής καταπληξία.
- <sup>ζ</sup> Σε κλινικές μελέτες στην ΟΜΑ και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ), η συχνότητα αναφοράς για την υπερχολερυθριναιμία ήταν 11% για Όλους τους Βαθμούς και 2% για Βαθμού 3-4.
- \* Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.
- ΔΕ=Δεν εφαρμόζεται

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Οι συχνότερα αναφερόμενες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία με Dacogen περιελάμβαναν την εμπύρετη ουδετεροπενία, τη θρομβοπενία, την ουδετεροπενία, την αναιμία και τη λευκοπενία.

Σε ασθενείς που έλαβαν δεσιταβίνη έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αιμορραγία, μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρα κατάληξη, όπως είναι η αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (2%) και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα (2%), επί εδάφους σοβαρής θρομβοπενίας.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται με τακτική διενέργεια γενικού αιματολογικού ελέγχου και με έγκαιρη χορήγηση υποστηρικτικής θεραπείας, όπως απαιτείται. Οι υποστηρικτικές θεραπείες περιλαμβάνουν χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης και/ή υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες (π.χ. G-CSF) για την ουδετεροπενία καθώς και μεταγγίσεις για την αναιμία ή τη θρομβοπενία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές. Για τις περιπτώσεις στις οποίες πρέπει να καθυστερήσει η χορήγηση δεσιταβίνης, βλέπε παράγραφο 4.2.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες λοιμώξεων και παρασιτώσεων*

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με λοιμώξεις, με πιθανά θανατηφόρα έκβαση, όπως η σηπτική καταπληξία, η σηψαιμία, η πνευμονία και άλλες λοιμώξεις (ικές, βακτηριακές, μυκητιασικές) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δεσιταβίνη.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

Περιστατικά εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενικής κολίτιδας, φλεγμονής του τυφλού έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεσιταβίνη. Η εντεροκολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές σήψης και μπορεί να σχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση.

#### *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσιταβίνη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικών διηθημάτων, οργανωμένης πνευμονίας και πνευμονικής ίνωσης) χωρίς σημεία λοιμώδους αιτιολογίας.

#### *Σύνδρομο διαφοροποίησης*

Περιπτώσεις συνδρόμου διαφοροποίησης (γνωστό επίσης ως σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δεσιταβίνη. Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να είναι θανατηφόρο και τα συμπτώματα και τα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν αναπνευστική δυσχέρεια,

πνευμονικά διηθήματα, πυρετό, εξάνθημα, πνευμονικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, ταχεία αύξηση σωματικού βάρους, πλευριτικές συλλογές, περικαρδιακές συλλογές, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία. Το σύνδρομο διαφοροποίησης μπορεί να προκύψει με ή χωρίς ταυτόχρονη λευκοκυττάρωση. Μπορεί επίσης να προκύψουν σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών και διαταραχή της πήξης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια από μία Φάσης I/II μελέτη αξιολόγησης της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Dacogen σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 14 ετών) με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ (n = 17) (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτή την παιδιατρική μελέτη δεν παρατηρήθηκε κανένα νέο σήμα ασφάλειας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει άμεση εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο και δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ωστόσο, πρώιμα δεδομένα κλινικών μελετών στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία για δόσεις 20 φορές μεγαλύτερες από την τρέχουσα θεραπευτική δόση, ανέφεραν αυξημένη μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας. Τοξικότητα είναι πιθανό να εκδηλωθεί ως επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως της μυελοκαταστολής. Η θεραπεία για την υπερδοσολογία πρέπει να είναι υποστηρικτική.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανάλογα πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC08

#### Μηχανισμός δράσης

Η δεσιταβίνη (5-αζα-2'-δεοξυκυτιδίνη) είναι ένα δεοξυνουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτιδίνης που αναστέλλει εκλεκτικά τις DNA μεθυλοτρανσφεράσες σε χαμηλές δόσεις, προκαλώντας υπομεθυλίωση του γονιδιακού υποκινητή (promoter), η οποία μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, επαγωγή κυτταρικής διαφοροποίησης ή κυτταρικής γήρανσης που ακολουθείται από προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

#### Κλινική εμπειρία

Η χρήση του Dacogen μελετήθηκε σε μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 (DACO-016) σε άτομα με νεοδιαγνωσθείσα *de novo* ή δευτεροπαθή ΟΜΛ σύμφωνα με την κατάταξη του ΠΟΥ. Το Dacogen (n = 242) συγκρίθηκε με τη θεραπεία εκλογής (TC, n = 243), η οποία συνίστατο στην επιλογή του ασθενούς μετά από συμβουλή του ιατρού είτε μόνο για υποστηρικτική θεραπεία (n = 28, 11,5%) είτε για 20 mg/m<sup>2</sup> κυταραβίνης υποδορίως μία φορά την ημέρα για 10 συνεχείς ημέρες, με επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες (n = 215, 88,5%). Το Dacogen χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση 20 mg/m<sup>2</sup> διάρκειας 1 ώρας μία φορά την ημέρα επί 5 συνεχείς ημέρες με επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες.

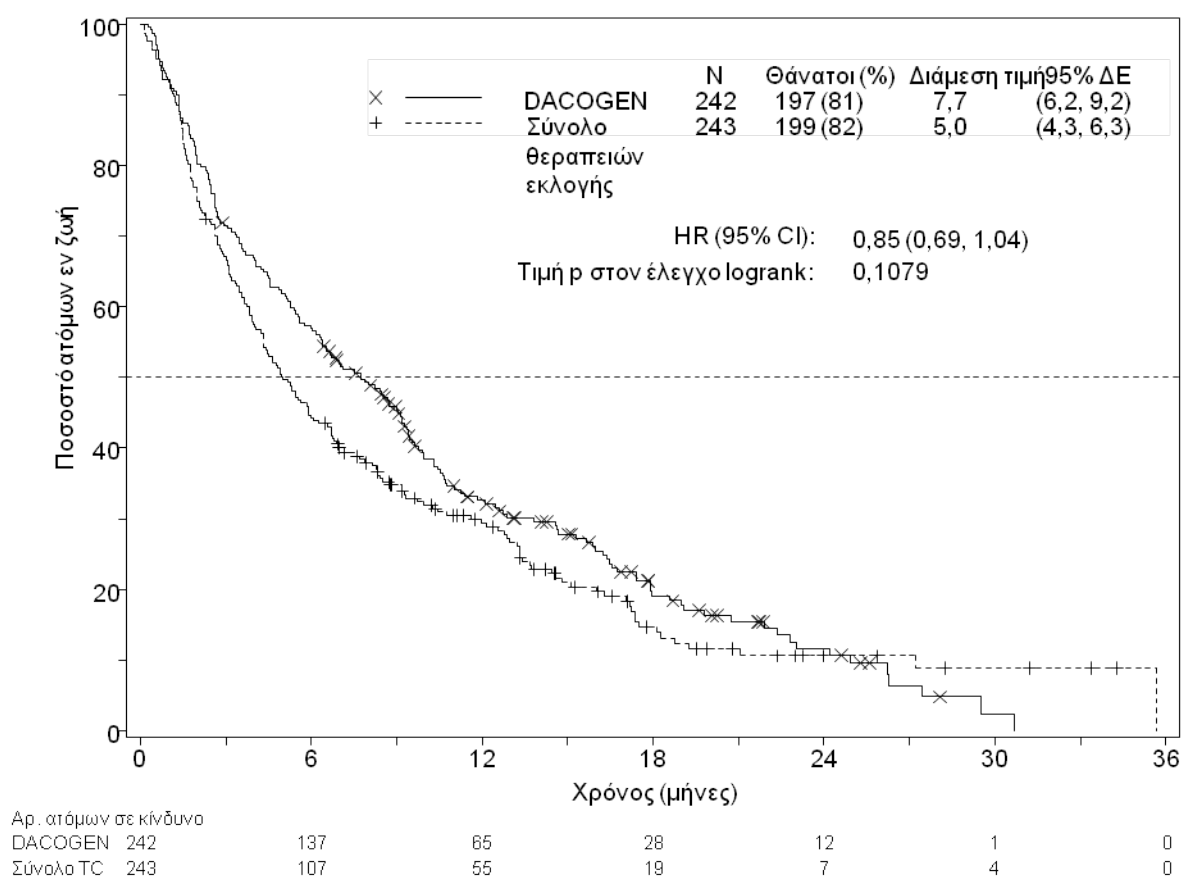
Τα άτομα που θεωρήθηκαν υποψήφια για την καθιερωμένη χημειοθεραπεία εφόδου δεν εντάχθηκαν στη μελέτη, όπως φαίνεται από τα ακόλουθα αρχικά χαρακτηριστικά. Η διάμεση ηλικία του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας ήταν τα 73 έτη (εύρος από 64 έως 91 έτη). Τριάντα έξι επί τοις

εκατό των ατόμων είχαν χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τις κυτταρογενετικές αξιολογήσεις κατά την έναρξη της μελέτης. Τα υπόλοιπα άτομα είχαν χαρακτηριστεί ως ενδιάμεσου κινδύνου σύμφωνα με τις κυτταρογενετικές αξιολογήσεις. Οι ασθενείς με ευνοϊκή κυτταρογενετική εικόνα δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Είκοσι πέντε επί τοις εκατό των ατόμων είχαν κατάσταση ικανότητας ECOG  $\geq 2$ . Ογδόντα ένα επί τοις εκατό των ατόμων είχαν σημαντικές συννοσηρότητες (π.χ. λοίμωξη, καρδιακή δυσλειτουργία, πνευμονική δυσλειτουργία). Ο αριθμός των ασθενών υπό θεραπεία με Dacogen ανά φυλετική ομάδα ήταν 209 (86,4%) για τη λευκή φυλή και 33 (13,6%) για την ασιατική φυλή.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό πλήρους ύφεσης που αξιολογήθηκε από ανεξάρτητο εμπειρογνώμονα. Η ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση και η επιβίωση χωρίς συμβάντα ήταν τα τριτεύοντα καταληκτικά σημεία.

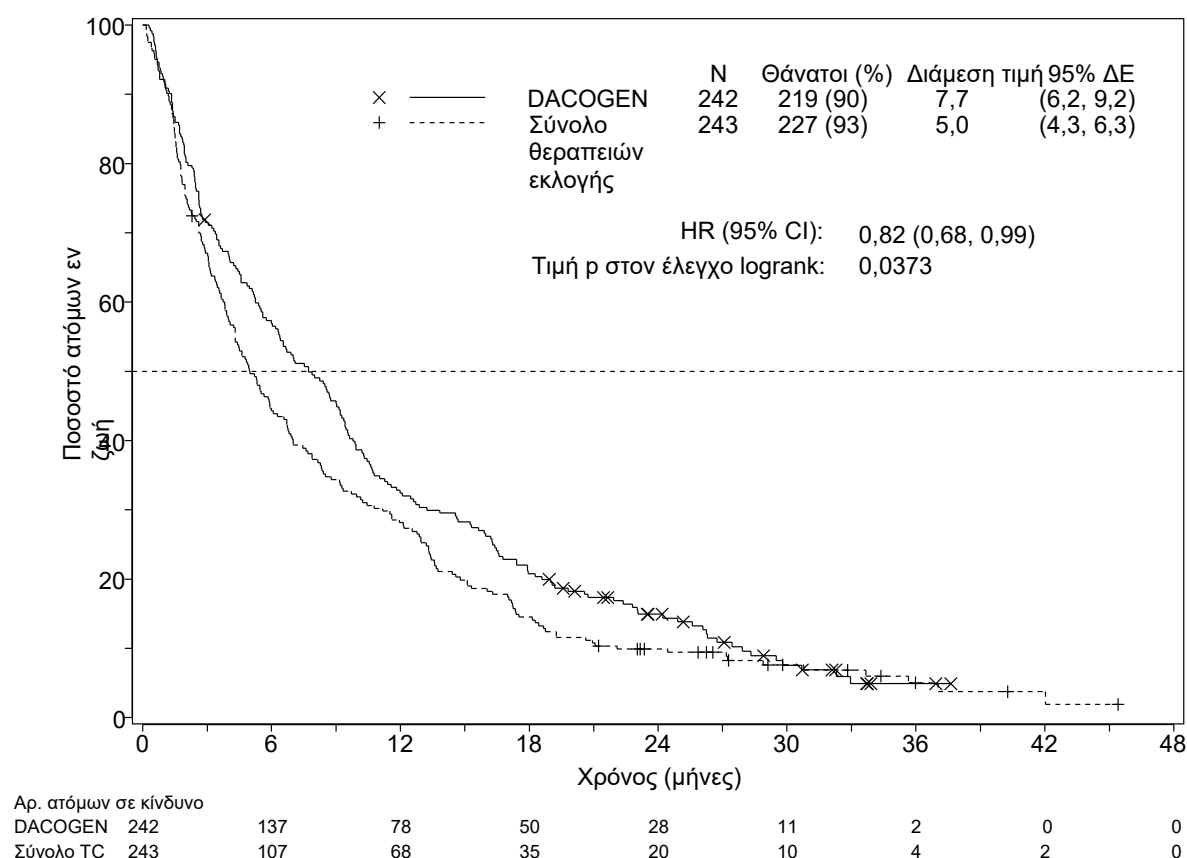
Η διάμεση συνολική επιβίωση στον πληθυσμό ITT ήταν 7,7 μήνες στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με Dacogen συγκριτικά με 5,0 μήνες για τα άτομα στο σκέλος της θεραπείας εκλογής (λόγος κινδύνου 0,85, 95% CI: 0,69, 1,04,  $p = 0,1079$ ). Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ωστόσο υπήρξε τάση προς βελτίωση της επιβίωσης με 15% μείωση του κινδύνου θανάτου για τα άτομα στο σκέλος του Dacogen (Εικόνα 1). Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, όταν περιορίστηκε για δυνητικά τροποποιητική της νόσου επόμενη θεραπεία (δηλ. χημειοθεραπεία εφόδου ή υπομεθυλιωτικό παράγοντα) έδειξε 20% μείωση του κινδύνου θανάτου για τα άτομα στο σκέλος του Dacogen [HR = 0,80, (95% CI: 0,64, 0,99), τιμή  $p = 0,0437$ ].

**Εικόνα 1. Συνολική επιβίωση (πληθυσμός ITT).**



Σε μία ανάλυση με 1 επιπλέον έτος ώριμων δεδομένων επιβίωσης, η επίδραση του Dacogen στη συνολική επιβίωση κατέδειξε κλινική βελτίωση συγκριτικά με το σκέλος της θεραπείας εκλογής (7,7 μήνες έναντι 5,0 μηνών, αντιστοίχως, και λόγο κινδύνου = 0,82, 95% CI: 0,68, 0,99, ονομαστική τιμή  $p = 0,0373$ , Εικόνα 2).

**Εικόνα 2. Ανάλυση ώριμων δεδομένων για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός ITT).**



Με βάση την αρχική ανάλυση στον πληθυσμό ITT, στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR + CRp) επιτεύχθηκε υπέρ των ατόμων του σκέλους του Dacogen, 17,8% (43/242) συγκριτικά με το σκέλος της θεραπείας εκλογής, 7,8% (19/243), με διαφορά θεραπείας 9,9% (95% CI: 4,07, 15,83),  $p = 0,0011$ . Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την καλύτερη ανταπόκριση και η διάμεση διάρκεια της βέλτιστης ανταπόκρισης στους ασθενείς που πέτυχαν CR ή CRp ήταν 4,3 μήνες και 8,3 μήνες, αντίστοιχα. Η ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τα άτομα στο σκέλος του Dacogen, 3,7 μήνες (95% CI: 2,7, 4,6) συγκριτικά με τα άτομα στο σκέλος TC, 2,1 μήνες (95% CI: 1,9, 3,1), με λόγο σχετικού κινδύνου 0,75 (95% CI: 0,62, 0,91),  $p = 0,0031$ . Αυτά τα αποτελέσματα καθώς και άλλα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Άλλα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας για τη μελέτη DACO-016 (πληθυσμός ITT)**

| Εκβάσεις         | Dacogen<br>n = 242                     | Θεραπεία εκλογής<br>(συνδυαστική ομάδα)<br>n = 243 | Τιμή p |
|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| CR + CRp         | 43 (17,8%)                             | 19 (7,8%)                                          | 0,0011 |
|                  | OR = 2,5<br>(1,40, 4,78) <sup>β</sup>  |                                                    |        |
| CR               | 38 (15,7%)                             | 18 (7,4%)                                          | -      |
| EFS <sup>α</sup> | 3,5<br>(2,5, 4,1) <sup>β</sup>         | 2,1<br>(1,9, 2,8) <sup>β</sup>                     | 0,0025 |
|                  | HR = 0,75<br>(0,62, 0,90) <sup>β</sup> |                                                    |        |
| PFS <sup>α</sup> | 3,7<br>(2,7, 4,6) <sup>β</sup>         | 2,1<br>(1,9, 3,1) <sup>β</sup>                     | 0,0031 |
|                  | HR = 0,75<br>(0,62, 0,91) <sup>β</sup> |                                                    |        |

CR = πλήρης ύφεση, CRp = πλήρης ύφεση με ατελή αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων, EFS = ελεύθερη συμβάντων επιβίωση, PFS = ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση, OR = λόγος πιθανοτήτων, HR = λόγος σχετικού κινδύνου  
- = Μη αξιολογήσιμη

<sup>α</sup> Αναφέρεται ως διάμεσος χρόνος σε μήνες

<sup>β</sup> 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

Τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και πλήρους ύφεσης σε προκαθορισμένες σχετιζόμενες με τη νόσο υποομάδες (δηλ. κυτταρογενετικός κίνδυνος, βαθμολογία κατά Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], ηλικία, τύπος ΟΜΛ και αρχικός αριθμός βλαστών στο μυελό των οστών) ήταν συμβατά με τα αποτελέσματα για το συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Η χρήση του Dacogen ως αρχική θεραπεία αξιολογήθηκε επίσης σε μία ανοιχτή, μονού σκέλους, μελέτη Φάσης 2 (DACO-017) σε 55 άτομα > 60 ετών με ΟΜΛ σύμφωνα με την κατάταξη του Π.Ο.Υ. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό πλήρους ύφεσης (CR) που αξιολογήθηκε από ανεξάρτητο εμπειρογνώμονα. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Το Dacogen χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση 20 mg/m<sup>2</sup> διάρκειας 1 ώρας μία φορά την ημέρα επί 5 συνεχείς ημέρες με επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες. Στην ανάλυση του πληθυσμού ITT, παρατηρήθηκε ποσοστό CR 23,6% (95% CI: 13,2, 37) σε 13/55 άτομα που έλαβαν θεραπεία με Dacogen. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πλήρη ύφεση (CR) ήταν 4,1 μήνες και η διάμεση διάρκεια της πλήρους ύφεσης (CR) ήταν 18,2 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση στον πληθυσμό ITT ήταν 7,6 μήνες (95% CI: 5.7, 11.5).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Dacogen δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία ή λευχαιμία του ΚΝΣ.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία Φάσης I/II ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Dacogen σε διαδοχική χορήγηση με κυταραβίνη σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΜΛ. Σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 17 συμμετέχοντες και έλαβαν Dacogen 20 mg/m<sup>2</sup>, εκ των οποίων 9 συμμετέχοντες έλαβαν κυταραβίνη 1 g/m<sup>2</sup> και 8 συμμετέχοντες έλαβαν κυταραβίνη στη μέγιστη ανεκτή δόση των 2 g/m<sup>2</sup>. Όλοι οι συμμετέχοντες διέκοψαν τη θεραπεία στη μελέτη. Στους λόγους για τη διακοπή της θεραπείας περιλαμβάνονται η εξέλιξη της νόσου (12 [70,6%] συμμετέχοντες), η υποβολή του συμμετέχοντα σε μεταμόσχευση (3 [17,6%]), η απόφαση του ερευνητή (1 [5,9%]) και «άλλοι» λόγοι (1 [5,9%]). Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του Dacogen στους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα, το Dacogen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΟΜΛ ηλικίας < 18 ετών, επειδή η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του πληθυσμού για τη δεσιταβίνη συγκεντρώθηκαν από 3 κλινικές μελέτες σε 45 ασθενείς με ΟΜΛ ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) που χρησιμοποίησαν το σχήμα 5 ημερών. Σε κάθε μελέτη, η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης αξιολογήθηκε κατά την πέμπτη ημέρα του πρώτου κύκλου θεραπείας.

### Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση με έγχυση 1 ώρας περιγράφηκε από ένα γραμμικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων, το οποίο χαρακτηρίζεται από ταχεία απομάκρυνση από το κεντρικό διαμέρισμα και από σχετικά αργή κατανομή από το περιφερικό διαμέρισμα. Για έναν τυπικό ασθενή (με βάρος 70 κιλά/επιφάνεια σώματος 1,73 m<sup>2</sup>), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της δεσιταβίνης καταγράφονται στον ακόλουθο Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Περίληψη της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού για έναν τυπικό ασθενή που λαμβάνει ημερήσιες εγχύσεις 1 ώρας με Dacogen 20 mg/m<sup>2</sup> επί 5 ημέρες κάθε 4 εβδομάδες**

| Παράμετρος <sup>α</sup>  | Προβλεπόμενη τιμή | 95% ΔΕ     |
|--------------------------|-------------------|------------|
| C <sub>max</sub> (ng/ml) | 107               | 88,5 – 129 |

|                              |      |             |
|------------------------------|------|-------------|
| AUC <sub>cum</sub> (ng.h/ml) | 580  | 480 – 695   |
| t <sub>1/2</sub> (min)       | 68,2 | 54,2 – 79,6 |
| Vd <sub>ss</sub> (L)         | 116  | 84,1 – 153  |
| CL (L/h)                     | 298  | 249 – 359   |

<sup>a</sup> Η συνολική δόση ανά κύκλο ήταν 100 mg/m<sup>2</sup>

Η δεσιταβίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική ενώ μετά από ενδοφλέβια έγχυση, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης επιτυγχάνεται εντός 0,5 ώρας. Βάσει μοντέλου προσομοίωσης, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν ανεξάρτητες του χρόνου (δηλαδή δεν μεταβάλλονταν από κύκλο σε κύκλο) και δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση με αυτό το δοσολογικό σχήμα. Η σύνδεση της δεσιταβίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα (< 1%). Η Vd<sub>ss</sub> της δεσιταβίνης σε ασθενείς με καρκίνο είναι μεγάλη, γεγονός που υποδεικνύει κατανομή σε περιφερικούς ιστούς. Δεν υπήρξαν στοιχεία εξάρτησης από την ηλικία, την κάθαρση κρεατινίνης, την ολική χολερυθρίνη ή τη νόσο.

### Βιομετασχηματισμός

Ενδοκυττάρια, η δεσιταβίνη ενεργοποιείται με διαδοχική φωσφορυλίωση μέσω της δράσης φωσφοκινασών στην αντίστοιχη τριφωσφορική ένωση, η οποία στη συνέχεια ενσωματώνεται από την DNA πολυμεράση. *In vitro* δεδομένα μεταβολισμού και τα αποτελέσματα από τη μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι το σύστημα του κυτοχρώματος P450 δεν εμπλέκεται στο μεταβολισμό της δεσιταβίνης. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι πιθανώς μέσω απαμίνωσης από την απαμίνωση της κυτιδίνης στο ήπαρ, τους νεφρούς, το εντερικό επιθήλιο και το αίμα. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ισορροπίας ανθρώπινης μάζας κατέδειξαν ότι η αμετάβλητη δεσιταβίνη στο πλάσμα αποτελούσε περίπου το 2,4% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες δε θεωρούνται φαρμακολογικώς ενεργοί. Η παρουσία αυτών των μεταβολιτών στα ούρα μαζί με υψηλή συνολική κάθαρση στο σώμα και χαμηλή απέκκριση αμετάβλητης δεσιταβίνης στα ούρα (~4% της δόσης) υποδεικνύει ότι η δεσιταβίνη μεταβολίζεται αισθητά *in vivo*. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η δεσιταβίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα του CYP 450 σε δόσεις μεγαλύτερες από την 20πλάσια θεραπευτική μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>). Συνεπώς, δεν αναμένονται μεταβολικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούμενες από το CYP, και η δεσιταβίνη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με παράγοντες που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών. Επιπλέον, *in vitro* δεδομένα δείχνουν ότι η δεσιταβίνη είναι ένα πτωχό υπόστρωμα της P-grp.

### Αποβολή

Η μέση κάθαρση από το πλάσμα μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο ήταν > 200 L/h με μέτριες διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων (ο συντελεστής διακύμανσης [CV] ήταν περίπου 50%). Η απέκκριση αμετάβλητου φαρμάκου φαίνεται να παίζει ελάχιστο μόνο ρόλο στην απομάκρυνση της δεσιταβίνης.

Τα αποτελέσματα από μία μελέτη ισορροπίας μάζας με ραδιενεργό <sup>14</sup>C-δεσιταβίνη σε ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι το 90% της χορηγηθείσας δόσης της δεσιταβίνης (4% αμετάβλητο φάρμακο) απεκκρίνεται στα ούρα.

### Επιπλέον πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Οι επιδράσεις της νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας, του φύλου, της ηλικίας ή της φυλής στη φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης δεν έχουν μελετηθεί επισήμως. Οι πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς προήλθαν από φαρμακοκινητικά δεδομένα από τις 3 προαναφερθείσες μελέτες και από μία μελέτη φάσης I σε άτομα με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, (N = 14, 15 mg/m<sup>2</sup> x 3 ώρες κάθε 8 ώρες x 3 ημέρες).

### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης δεν εξαρτάται από την ηλικία (εύρος ηλικιών που μελετήθηκαν 40 έως 87 έτη, διάμεση ηλικία 70 έτη).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ανάλυση PK πληθυσμού της δεσιταβίνης έδειξε ότι αφού ληφθεί υπόψη το μέγεθος του σώματος, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των παραμέτρων PK της δεσιταβίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΜΛ έναντι ενηλίκων με ΟΜΛ ή ΜΔΣ.

#### *Φύλο*

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για τη δεσιταβίνη δεν έδειξε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.

#### *Φυλή*

Οι περισσότεροι ασθενείς που μελετήθηκαν ανήκαν στην Καυκάσια φυλή. Ωστόσο, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για τη δεσιταβίνη υπέδειξε ότι η φυλή δεν είχε εμφανή επίδραση στην έκθεση στη δεσιταβίνη.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας σε ανθρώπους και από τα *in vitro* πειράματα που προαναφέρθηκαν κατέδειξαν ότι τα ένζυμα του CYP είναι απίθανο να εμπλέκονται στο μεταβολισμό της δεσιταβίνης. Επιπλέον, τα περιορισμένα δεδομένα από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν υπέδειξαν σημαντικές εξαρτήσεις των φαρμακοκινητικών παραμέτρων από τη συγκέντρωση ολικής χολερυθρίνης παρά την ευρεία διακύμανση των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης. Επομένως, η έκθεση στη δεσιταβίνη δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της δεσιταβίνης δεν έχει μελετηθεί επισήμως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με τα περιορισμένα στοιχεία για τη δεσιταβίνη δεν κατέδειξε σημαντική εξάρτηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων από την ομαλοποιημένη κάθαρση κρεατινίνης, έναν δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Συνεπώς, η έκθεση στη δεσιταβίνη δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με τη δεσιταβίνη. Στοιχεία από τη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η δεσιταβίνη είναι δυνητικά καρκινογόνος. Τα διαθέσιμα δεδομένα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες παρέχουν επαρκή στοιχεία για το γονοτοξικό δυναμικό της δεσιταβίνης. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία υποδεικνύουν, επίσης, ότι η δεσιταβίνη έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε όλες τις πτυχές του αναπαραγωγικού κύκλου, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας, της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της μεταγεννητικής ανάπτυξης. Μελέτες τοξικότητας με πολλαπλούς κύκλους επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και κόνικλους υπέδειξαν ότι η κύρια τοξικότητα ήταν η μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στο μυελό των οστών, η οποία ήταν αναστρέψιμη μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε, επίσης, γαστρεντερική τοξικότητα ενώ στα αρσενικά ζώα παρατηρήθηκε ατροφία όρχεων, η οποία δεν ήταν αναστρέψιμη στις προγραμματισμένες περιόδους ανάρρωσης. Η χορήγηση της δεσιταβίνης σε νεογνά/νεαρούς αρουραίους κατέδειξε συγκρίσιμο προφίλ γενικής τοξικότητας, όπως και στους αρουραίους μεγαλύτερης ηλικίας. Η νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη και η αναπαραγωγική ικανότητα έμειναν ανεπηρέαστες όταν νεογνά/νεαροί αρουραίοι έλαβαν θεραπεία σε επίπεδα δόσεων που προκαλούσαν μυελοκαταστολή. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δισόξινο φωσφορικό κάλιο (E340)

Υδροξείδιο του νατρίου (E524)

Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

Ανασυσταμένο σκεύασμα και αραιωμένο διάλυμα

Εντός 15 λεπτών από την ανασύσταση, το πυκνό σκεύασμα (σε 10 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα) πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω με ψυχρά (2°C – 8°C) υγρά έγχυσης. Το παρασκευασμένο αυτό αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C – 8°C για έως και 3 ώρες κατά το μέγιστο, και στη συνέχεια έως και 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) πριν από τη χορήγηση.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός του προαναφερθέντος συνιστώμενου χρονικού διαστήματος. Ο χρήστης είναι υπεύθυνος να ακολουθήσει τους συνιστώμενους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης και να διασφαλίσει ότι η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

20 ml άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I σφραγισμένο με ελαστικό πώμα βουτυλενίου και μεμβράνη ασφαλείας από φύλλο αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι, το οποίο περιέχει 50 mg δεσιταβίνης.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του δέρματος με το διάλυμα και πρέπει να φοράτε προστατευτικά γάντια. Πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες διαδικασίες για το χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαδικασία ανασύστασης

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί με άσηπτη τεχνική με 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει περίπου 5 mg δεσιταβίνη σε pH 6,7 έως 7,3. Εντός 15 λεπτών από την ανασύσταση, το σκεύασμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με ψυχρά υγρά έγχυσης (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml [0,9%] ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%) για να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,15 έως 1,0 mg/ml. Για τη διάρκεια ζωής και τις προειδοποιήσεις για τη φύλαξη μετά από την ανασύσταση, βλέπε παράγραφο 6.3.

Το Dacogen δεν πρέπει να εγχύεται μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας πρόσβασης/γραμμής που χρησιμοποιείται για την έγχυση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Απόρριψη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/792/001

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2017

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Dacogen 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
δεσιταβίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg δεσιταβίνης.  
Μετά από την ανασύσταση, 1 ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 5 mg δεσιταβίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: δισόξινο φωσφορικό κάλιο (E340), υδροξείδιο νατρίου (E524), και υδροχλωρικό οξύ.  
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Μόνο για εφάπαξ χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Κλειστό φιαλίδιο: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου και του αραιωμένου προϊόντος.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/792/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

< Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Dacogen 50 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
δεσιταβίνη  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

50 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

### **Dacogen 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεσιταβίνη**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Dacogen και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dacogen
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dacogen
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Dacogen
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Dacogen και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το Dacogen**

Το Dacogen είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο. Περιέχει τη δραστική ουσία δεσιταβίνη.

#### **Ποια είναι η χρήση του Dacogen**

Το Dacogen χρησιμοποιείται για τη θεραπείας μίας μορφής καρκίνου, η οποία ονομάζεται «οξεία μυελογενής λευχαιμία» ή «ΟΜΛ». Η συγκεκριμένη μορφή καρκίνου προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος. Θα σας χορηγηθεί το Dacogen κατά την αρχική διάγνωση της ΟΜΛ. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες.

#### **Πώς δρα το Dacogen**

Το Dacogen δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Εξουδετερώνει, επίσης, τα καρκινικά κύτταρα.

Συζητήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Dacogen ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Dacogen**

#### **Μην χρησιμοποιήσετε το Dacogen**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δεσιταβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε.

Αν δεν είστε βέβαιος για το αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλεύτη σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dacogen.

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dacogen εάν έχετε

- χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων,

- λοίμωξη,
- ηπατική νόσο,
- σοβαρή νεφρική διαταραχή,
- καρδιακή διαταραχή.

Αν δεν είστε βέβαιος για το αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωση σας, συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Dacogen.

Το Dacogen μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή ανοσολογική αντίδραση που ονομάζεται «σύνδρομο διαφοροποίησης» (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

### **Εξετάσεις ή αξιολογήσεις**

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Dacogen και κατά την έναρξη κάθε κύκλου θεραπείας. Οι εξετάσεις αυτές ελέγχουν ότι:

- ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας είναι επαρκής και
- το ήπαρ και οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά.

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη σημασία των αποτελεσμάτων των αιματολογικών σας εξετάσεων.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Dacogen δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Dacogen**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό πρέπει να το κάνετε γιατί το Dacogen μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Dacogen.

### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Dacogen εάν είστε έγκυος γιατί μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Dacogen. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dacogen.
- Μη θηλάζετε αν χρησιμοποιείτε το Dacogen. Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα.

### **Ανδρική και γυναικεία γονιμότητα και αντισύλληψη**

- Οι άνδρες δεν πρέπει να τεκνοποιήσουν ενώ χρησιμοποιούν το Dacogen.
- Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 3 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.
- Συζητήστε με τον γιατρό σας αν επιθυμείτε να συντηρήσετε το σπέρμα σας πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.
- Συζητήστε με τον γιατρό σας αν επιθυμείτε να καταψύξετε τα ωάρια σας πριν από την έναρξη της θεραπείας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να νοιώσετε κόπωση ή αδυναμία μετά από τη χρήση του Dacogen. Σε αυτή την περίπτωση, μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Dacogen περιέχει κάλιο και νάτριο**

- Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mmol καλίου σε κάθε φιαλίδιο. Μετά την προετοιμασία του φαρμάκου, αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (39 mg) καλίου ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου».
- Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,29 mmol (6,67 mg) νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Μετά την προετοιμασία του φαρμάκου, αυτό περιέχει μεταξύ 13,8 mg-138 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με το 0,7-7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι.

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Dacogen**

Το Dacogen θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο εκπαιδευμένο στη χορήγηση των φαρμάκων αυτού του είδους.

#### **Πόσο πρέπει να χρησιμοποιήσετε**

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση του Dacogen. Η δόση εξαρτάται από το ύψος και το βάρος σας (επιφάνεια σώματος).
- Η δόση είναι 20 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος.
- Θα λαμβάνετε Dacogen κάθε μέρα για 5 μέρες και στη συνέχεια θα υπάρχει διάστημα 3 εβδομάδων χωρίς φάρμακο. Αυτό ονομάζεται «κύκλος θεραπείας» και επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες. Θα λάβετε συνήθως τουλάχιστον 4 κύκλους θεραπείας.
- Ο γιατρός μπορεί να καθυστερήσει τη δόση σας και να αλλάξει το συνολικό αριθμό των κύκλων ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία.

#### **Πώς χορηγείται το Dacogen**

Το διάλυμα χορηγείται μέσα στη φλέβα (ως έγχυση). Η χορήγηση θα διαρκέσει μία ώρα.

#### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Dacogen από την κανονική**

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Στην απίθανη περίπτωση που θα σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία) ο γιατρός σας θα σας παρακολουθήσει για ανεπιθύμητες ενέργειες και θα τις χειριστεί ανάλογα.

#### **Εάν ξεχάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε Dacogen**

Αν παραλείψετε μία συνάντηση, κανονίστε μία άλλη το συντομότερο δυνατό. Και αυτό διότι για να είναι όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικό αυτό το φάρμακο, είναι σημαντικό να ακολουθήσετε το χρονοδιάγραμμα δόσεων.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο.

#### **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

- Πυρετός: αυτό μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης, η οποία προκαλείται από τα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (πολύ συχνή).
- Πόνος στην περιοχή του θώρακα ή δύσπνοια (με ή χωρίς πυρετό ή βήχα): αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας λοίμωξης των πνευμόνων που ονομάζεται «πνευμονία» (πολύ συχνή) ή φλεγμονής των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια) [μη γνωστή συχνότητα] ή καρδιομυοπάθειας

(νόσος του καρδιακού μυός [μη συχνή]) που μπορεί να συνοδεύεται από πρήξιμο των αстраγάλων, των χεριών, των κάτω άκρων και των άκρων ποδιών.

- Αιμορραγία: περιλαμβάνει την παρουσία αίματος στα κόπρανα. Αυτό μπορεί να είναι σημείο αιμορραγίας στο στομάχι ή το έντερο (συχνή).
- Δυσκολία στην κίνηση, την ομιλία ή την κατανόηση ή την όραση, αιφνίδιος σοβαρός πονοκέφαλος, επιληπτικοί σπασμοί, μούδιασμα ή αδυναμία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια αιμορραγίας μέσα στο κεφάλι σας (συχνή).
- Δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο (οίδημα) των χειλιών, φαγούρα (κνησμός) ή εξάνθημα: αυτά μπορεί να οφείλονται σε αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία) (συχνή).
- Σοβαρή ανοσολογική αντίδραση (σύνδρομο διαφοροποίησης), η οποία μπορεί να προκαλέσει πυρετό, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα, μειωμένα ούρα, υπόταση (χαμηλή πίεση του αίματος), πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών και ταχεία αύξηση σωματικού βάρους (μη γνωστή).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Οι λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες του Dacogen περιλαμβάνουν**

**Πολύ συχνές** (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- ουρολοίμωξη
- άλλες λοιμώξεις σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, που οφείλονται σε βακτήρια, ιούς ή μύκητες
- ευκολότερη εκδήλωση αιμορραγίας ή μελανιάς – αυτά μπορεί να είναι σημεία μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- αίσθημα κόπωσης ή χλωμή όψη – αυτά μπορεί να είναι σημεία μείωσης του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- πονοκέφαλος
- αιμορραγίες από τη μύτη
- διάρροια
- έμετος
- ναυτία
- πυρετός
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη του αίματος, η οποία προκαλείται από βακτήρια – αυτό μπορεί να είναι σημείο χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων
- ξηρότητα στη μύτη ή ρινική καταρροή, ξηρότητα στα ιγμόρεια
- έλκη (πληγές) στο στόμα ή τη γλώσσα
- υψηλά επίπεδα «χολερυθρίνης» στο αίμα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)
- νόσος του καρδιακού μυός
- ερυθρές, διογκωμένες, επώδυνες δερματικές κηλίδες, πυρετός, αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων – αυτά μπορεί να είναι σημεία «Οξείας Εμπύρετης Ουδετεροφιλικής Δερμάτωσης» ή «Συνδρόμου Sweet»

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή του εντέρου (εντεροκολίτιδα, κολίτιδα και φλεγμονή του τυφλού), με συμπτώματα κοιλιακού πόνου, πρηξίματος ή διάρροιας. Η εντεροκολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές σήψης και μπορεί να σχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Dacogen**

- Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη του Dacogen.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση της φιάλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
- Μετά την ανασύσταση, το πυκνό σκεύασμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω εντός 15 λεπτών χρησιμοποιώντας ψυχρά υγρά έγχυσης. Αυτό το παρασκευασμένο αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C – 8°C για έως και 3 ώρες κατά το μέγιστο, και στη συνέχεια έως και 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C) πριν από τη χορήγηση.
- Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας είναι υπεύθυνος για τη σωστή απόρριψη τυχόν μη χρησιμοποιημένου Dacogen.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Dacogen**

- Η δραστική ουσία είναι η δεσιταβίνη. Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 50 mg δεσιταβίνης. Μετά από την ανασύσταση με 10 ml ύδατος για ενέσιμα, κάθε ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 5 mg δεσιταβίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι το δισόξινο φωσφορικό κάλιο (E340), το υδροξείδιο του νατρίου (E524) και το υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH). Βλέπε παράγραφο 2.

### **Εμφάνιση του Dacogen και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Dacogen είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 20 ml που περιέχει 50 mg δεσιταβίνης. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

### **Παρασκευαστής**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**1. ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ**

Πρέπει να αποφεύγεται η επαφή του δέρματος με το διάλυμα και πρέπει να χρησιμοποιούνται προστατευτικά γάντια. Πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες διαδικασίες για το χειρισμό των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί με άσηπτη τεχνική με 10 ml ύδατος για ενέσιμα. Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει περίπου 5 mg δεσιταβίνης σε pH 6,7 έως 7,3. Εντός 15 λεπτών από την ανασύσταση, το διάλυμα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω με ψυχρά (2°C – 8°C) υγρά έγχυσης (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml [0,9%] ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 5%) για να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 0,15 έως 1,0 mg/ml.

Για τη διάρκεια ζωής και τις προειδοποιήσεις για τη φύλαξη μετά από την ανασύσταση, βλέπε παράγραφο 5 του φύλλου οδηγιών.

**2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

Χορηγήστε το ανασυσταμένο διάλυμα με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας.

**3. ΑΠΟΡΡΙΨΗ**

Το φιαλίδιο προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση και όσο διάλυμα παραμένει πρέπει να απορριφθεί. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.