

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dasogen 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg децитабин (decitabine).

След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml от концентрата съдържа 5 mg децитабин.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,29 mmol натрий (E524).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за инфузия)

Бял до почти бял лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dasogen е показан за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана *de novo* или вторична остра миелоидна левкемия (ОМЛ) съгласно класификацията на Световната здравна организация (СЗО), които не са кандидати за стандартна индукционна химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на Dasogen трябва да започне под наблюдението на лекари, притежаващи опит в прилагането на химиотерапевтични лекарствени продукти.

Дозировка

В един терапевтичен цикъл Dasogen се прилага в доза от 20 mg/m² телесна повърхност чрез интравенозна инфузия за 1 час, което се повтаря веднъж дневно в продължение на 5 последователни дни (т.е. общо 5 дози на терапевтичен цикъл). Общата дневна доза не трябва да надвишава 20 mg/m², а за целия терапевтичен цикъл – 100 mg/m². Ако е пропусната доза, лечението трябва да бъде подновено възможно най-скоро. Цикълът се повтаря на всеки 4 седмици в зависимост от клиничния отговор на пациента и наблюдаваната токсичност. Препоръчва се пациентите да се лекуват в продължение на минимум 4 цикъла, но постигането на пълна или частична ремисия може да отнеме повече от 4 цикъла. Лечението може да продължи, ако пациентът показва отговор, продължава да се подобрява или демонстрира стабилизиране на заболяването, т.е. при отсъствието на явна прогресия.

Ако след 4 цикъла хематологичните резултати на пациента (т.е. броят на тромбоцитите или абсолютният брой на неутрофилите) не са се върнали към нивата от преди лечението или ако болестта започне да прогресира (увеличение на бластните клетки в периферната кръв или намаляване на бластните клетки в костния мозък), може да се счете, че при пациента липсва отговор и трябва да се обсъдят алтернативни на Dasogen възможности за лечение.

При обичайната схема на прилагане на Dasogen не се препоръчва премедикация за профилактика на гадене и повръщане, но може да се приложи, ако се налага.

Овластяване на миелосупресията и свързаните с нея усложнения

Миелосупресията и свързаните с нея нежелани събития (тромбоцитопения, анемия, неутропения и фебрилна неутропения) са често срещани както при лекувани, така и при нелекувани пациенти с ОМЛ. Усложненията на миелосупресията включват инфекции и кървене. Лечението може да бъде отложено по преценка на лекуващия лекар, ако пациентът получи усложнения, свързани с миелосупресията, като тези, описани по-долу:

- фебрилна неутропения (температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ и абсолютен брой на неутрофилите $< 1\ 000/\mu\text{l}$);
- активна вирусна, бактериална или гъбична инфекция (т.е. изискващи интравенозни антиинфекциозни препарати или общоподдържащи грижи);
- кръвоизлив (стомашно-чревен, урогенитален, белодробен с тромбоцити $< 25\ 000/\mu\text{l}$ или всеки кръвоизлив в централната нервна система).

Лечението с Dasogen може да бъде възобновено, след като тези състояния се подобрят или се стабилизират с адекватно лечение (антиинфекциозна терапия, трансфузии или растежни фактори).

В проведените клинични проучвания при близо 1/3 от пациентите, приемащи Dasogen, се е наложило отлагане на лечението. Не се препоръчва намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Dasogen не трябва да се използва при деца с ОМЛ на възраст < 18 години, тъй като ефикасността не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Необходимостта от промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане не е оценена/установена. В случай на влошена чернодробна функция пациентите трябва внимателно да се проследяват (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Необходимостта от промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане не е оценена (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Dasogen се прилага чрез интравенозна инфузия. Не е необходим централен венозен катетър.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към децитабин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миелосупресия

Миелосупресията и усложненията, свързани с нея, включително инфекции и кървене, които се появяват при пациенти с ОМЛ, може да се обострят в резултат на лечението с Dasogen. Поради това, пациентите са изложени на повишен риск от тежки инфекции (причинени от всякакви

патогени като бактерии, гъбички и вируси) с потенциално летален изход (вж. точка 4.8). Болните трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват незабавно.

В проведените клинични проучвания голяма част от пациентите са с изходна миелосупресия 3/4 степен. При пациенти с изходни аномалии 2 степен се наблюдава влошаване на миелосупресията при повечето от тях и по-често отколкото при пациенти с изходни аномалии 1 или 0 степен. Миелосупресията, предизвикана от Dasogen, е обратима. Редовно трябва да се изследват пълната кръвна картина и броят на тромбоцитите, както е клинично показано и преди всеки терапевтичен цикъл. При наличието на миелосупресия или усложнения, свързани с нея, лечението с Dasogen може да бъде прекъснато и/или да се въведат поддържащи мерки (вж. точки 4.2 и 4.8).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

При пациенти, приемащи децитабин, са съобщени случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ) (включително белодробни инфилтрати, прерастващи в пневмония и белодробна фиброза), без признаци на инфекциозна етиология. За да се изключи ИББ трябва да се извърши внимателна оценка на пациентите с остро начало или необяснимо влошаване на белодробните симптоми. Ако се потвърди ИББ, трябва да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Приложението при пациенти с чернодробно увреждане не е установено. Dasogen трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане и при пациенти, които развиват признаци или симптоми на чернодробно увреждане. Необходимо е провеждането на чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и преди всеки цикъл на лечение, както и когато е клинично показано (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Приложението при пациенти с тежко бъбречно увреждане не е проучено. Dasogen трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] < 30 ml/min). Необходимо е провеждането на бъбречни функционални тестове преди започване на лечението и преди всеки цикъл на лечение, както и когато е клинично показано (вж. точка 4.2).

Сърдечно заболяване

Пациентите с анамнеза за тежка застойна сърдечна недостатъчност или клинично нестабилно сърдечно заболяване са изключени от клиничните проучвания и затова при тях безопасността и ефикасността на Dasogen не са установени. В постмаркетингови условия са съобщени случаи на кардиомиопатия със сърдечна декомпенсация, понякога обратими след преустановяване на лечението, намаляване на дозата или корективно лечение. Пациентите, особено тези с анамнеза за сърдечно заболяване, трябва да се проследяват за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност.

Синдром на диференциация

Съобщени са случаи на синдром на диференциация (известен също като синдром на ретиноевата киселина) при пациенти, получаващи децитабин. Синдромът на диференциация може да бъде летален (вж. точка 4.8). При появата на симптоми или признаци, предполагащи синдром на диференциация, трябва да се обмисли лечение с високи дози кортикостероиди интравенозно и наблюдение на хемодинамиката. Трябва да се обмисли временно спиране на лечението с Dasogen до отзвучаване на симптомите и ако те се възобновят се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Помощни вещества

Всеки флакон от това лекарство съдържа 0,5 mmol калий. След разтваряне и разреждане на разтвора за интравенозна инфузия, този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol (39 mg) калий на доза, т.е. практически не съдържа калий.

Всеки флакон от това лекарство съдържа 0,29 mmol (6,67 mg) натрий. След разтваряне и разреждане на разтвора за интравенозна инфузия, този лекарствен продукт съдържа между 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) натрий за доза (в зависимост от вида на инфузионната течност за разреждане), които са еквивалентни на 0,7-7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални клинични проучвания за взаимодействията на децитабин с други лекарства.

Съществува потенциал за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с други средства, които също се активират чрез последователно фосфорилиране (посредством вътреклетъчна фосфокиназна активност) и/или се метаболизират чрез ензими, участващи в деактивирането на децитабин (напр. цитидин деаминаза). Следователно трябва да се препоръча повишено внимание при комбиниране на тези активни вещества с децитабин.

Ефекти на едновременно прилагани лекарствени продукти върху децитабин

Не се очакват цитохром (CYP) 450-медиранни метаболитни взаимодействия, тъй като метаболизмът на децитабин не е медиран от тази система, а чрез оксидативна деаминация.

Ефекти на децитабин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Предвид неговата ниска степен на *in vitro* свързване с плазмените протеини (< 1%) децитабин не е склонен да измества едновременно прилаганите лекарствени продукти при свързването им с плазмените протеини. Доказано е, че децитабин е слаб инхибитор на P-gp-медирания транспорт *in vitro* и затова не се очаква да повлияе P-gp-медирания транспорт на едновременно прилаганите лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на децитабин (вж. точка 5.3) жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни мерки за контрацепция и да избягват забременяване по време на лечението с Dasogen, и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението. Мъжете трябва да използват ефективни контрацептивни мерки и да бъдат съветвани да не зачеват деца, докато приемат Dasogen и 3 месеца след края на лечението (вж. точка 5.3).

Употребата на децитабин с хормонални контрацептиви не е проучена.

Бременност

Няма адекватни данни за употребата на Dasogen при бременни жени. Проучванията показват, че децитабин е тератогенен при плъхове и мишки (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Въз основа на резултатите от проучвания при животни и неговия механизъм на действие Dasogen не трябва да се използва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди започване на лечението трябва да се направи тест за бременност на всички жени с детероден потенциал. Ако Dasogen се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали децитабин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Dasogen е противопоказан в периода на кърмене. Затова, ако се налага лечение с това лекарство, кърменето трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма данни за ефекта на децитабин върху фертилитета при хора. Неклиничните проучвания при животни показват, че децитабин променя фертилитета при мъжките и е мутагенен. Тъй като е вероятно терапията с Dasogen да предизвика безплодие, мъжете трябва да потърсят съвет

за съхраняване на сперма, а жените с детороден потенциал трябва да потърсят консултация относно криоконсервация на яйцеклетки преди да започнат лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dasogen има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупреждават, че може да изпитат нежелани ефекти като анемия по време на лечението. Следователно трябва да се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите съобщавани нежелани лекарствени реакции ($\geq 35\%$) са пирексия, анемия и тромбоцитопения.

Най-честите нежелани лекарствени реакции степен 3/4 ($\geq 20\%$) включват пневмония, тромбоцитопения, неутропения, фебрилна неутропения и анемия.

В клиничните проучвания 30% от пациентите, лекувани с Dasogen, и 25% от тези, лекувани в рамките на лекарството за сравнение (компаратор), са получили нежелани реакции с летален изход в рамките на лечението или до 30 дни след последната доза от изпитваното лекарство.

В групата, лекувана с Dasogen, при жените се отчита по-висок процент на прекратяване на лечението поради нежелани реакции отколкото при мъжете (43% спрямо 32%).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при 293 пациенти с ОМЛ на лечение с Dasogen, са обобщени в таблица 1. Таблицата по-долу отразява данните от клинични проучвания и постмаркетинговия опит при ОМЛ. Нежеланите реакции са представени по категория по честота. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на Dasogen

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелана лекарствена реакция	Честота	
			Всички степени ^a (%)	Степени 3-4 ^a (%)
Инфекции и инфестации	Много чести	пневмония*	24	20
		инфекция на пикочните пътища*	15	7
		всички други инфекции (вирусни, бактериални, микотични) ^{*,б,в,г}	63	39
	Чести	септичен шок*	6	4
		сепсис*	9	8
		синусит	3	1

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	синдром на диференциация	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	фебрилна неутропения [*]	34	32
		неутропения [*]	32	30
		тромбоцитопения ^{*, д}	41	38
		анемия	38	31
	левкопения	20	18	
	Нечести	панцитопения [*]	< 1	< 1
Нарушения на имунната система	Чести	свръхчувствителност, включително и анафилактична реакция ^е	1	< 1
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	хипергликемия	13	3
Сърдечни нарушения	Нечести	кардиомиопатия	< 1	< 1
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие	16	1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	епистаксис	14	2
	С неизвестна честота	интерстициална белодробна болест	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	диария	31	2
		повръщане	18	1
		гадене	33	< 1
	Чести	стоматит	7	1
	С неизвестна честота	ентероколит, включително неутропеничен колит, възпаление на цекума [*]	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	нарушена чернодробна функция	11	3
	Чести	хипербилирубинемия ^ж	5	< 1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet)	< 1	NA
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	пирексия	48	9

^а Най-тежка степен съгласно Критериите за обща терминология за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute)

^б С изключение на пневмония, инфекция на пикочните пътища, сепсис, септичен шок и синусит.

^в Най-често съобщаваните „други инфекции“ в клиничното изпитване DACO-016 са: орален херпес, орална кандидоза, фарингит, инфекция на горните дихателни пътища, целулит, бронхит, назофарингит.

^г Включително ентероколит.

^д Включва кръвоизлив, свързан с тромбоцитопения, включително и смъртни случаи

^е Включва предпочитаните термини свръхчувствителност, лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилактичен шок, анафилактоидна реакция, анафилактоиден шок

^ж В клинични проучвания при ОМЛ и миелодиспластичен синдром (МДС), съобщаваната честота на хипербилирубинемия е 11% за всички степени и 2% за Степен 3-4.

^{*} Включва събития с летален изход

NA=Неприложимо

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хематологични нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните хематологични нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с Dasogen, включват фебрилна неутропения, тромбоцитопения, неутропения, анемия и левкопения.

При пациенти, приемащи децитабин, се съобщават сериозни нежелани лекарствени реакции, свързани с кръвене, някои от които водят до летален изход, като кръвоизлив в централната нервна система (ЦНС) (2%) и стомашно-чревен кръвоизлив (2%) на фона на тежка тромбоцитопения.

Хематологичните нежелани лекарствени реакции трябва да се овладяват с редовно следене на пълната кръвна картина и ранно провеждане на необходимото поддържащо лечение. Поддържащото лечение включва профилактично приложение на антибиотици и/или поддръжка с растежен фактор (напр. G-CSF) за неутропения и кръвопреливане за анемия или тромбоцитопения в зависимост от терапевтичните стандарти на болничното заведение. За случаите, в които приложението на децитабин трябва да се отложи вижте точка 4.2.

Инфекции и инфестации - нежелани лекарствени реакции

При пациенти, приемащи децитабин, се съобщават сериозни нежелани реакции, свързани с инфекции с потенциално летален изход, като напр. септичен шок, сепсис, пневмония и други инфекции (вирусни, бактериални и микотични).

Стомашно-чревни нарушения

По време на лечение с децитабин са съобщени случаи на ентероколит, включително неутропеничен колит, възпаление на цекума. Ентероколитът може да доведе до септични усложнения и може да бъде свързан с летален изход.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

При пациенти, приемащи децитабин, са съобщени случаи на ИББ (включително белодробни инфилтрати, прерастващи в пневмония и белодробна фиброза), без признаци на инфекциозна етиология.

Синдром на диференциация

Съобщени са случаи на синдром на диференциация (известен също като синдром на ретиноевата киселина) при пациенти, получаващи децитабин. Синдромът на диференциация може да бъде летален, като симптомите и клиничните находки включват респираторен дистрес, белодробни инфилтрати, треска, обрив, белодробен оток, периферен оток, бързо наддаване на тегло, плеврален излив, перикарден излив, хипотония и бъбречна дисфункция. Синдромът на диференциация може да възникне със или без придружаваща левкоцитоза. Могат да възникнат също и синдром на повишена капилярна пропускливост и коагулопатия (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на безопасността при педиатрични пациенти се основава на ограничени данни за безопасност от едно проучване фаза I/II за оценка на фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на Dasogen при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 14 години) с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ (n = 17) (вж. точка 5.1). Не са наблюдавани нови сигнали по отношение на безопасността в това педиатрично проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма пряк опит с предозиране при хора и няма конкретен антидот. Ранните данни, публикувани в литературата, от клинични проучвания за дози, повече от 20 пъти по-високи от настоящата терапевтична доза, обаче, сочат повишена миелосупресия, включително и продължителна неутропения и тромбоцитопения. Вероятно е токсичността да се прояви като обостряне на нежеланите лекарствени реакции, основно миелосупресия. Лечението при предозиране трябва да е поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, пиримидинови аналози; АТС код: L01BC08

Механизъм на действие

Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) е аналог на цитидинов дезоксирибонуклеозид, който селективно инхибира ДНК метилтрансферазите при ниски дози, което води до хипометилиране на генни промотори, а това може да предизвика реактивация на гените, потискащи тумора, индукция на клетъчна диференциация или клетъчно стареене, последвани от програмирана клетъчна смърт.

Клиничен опит

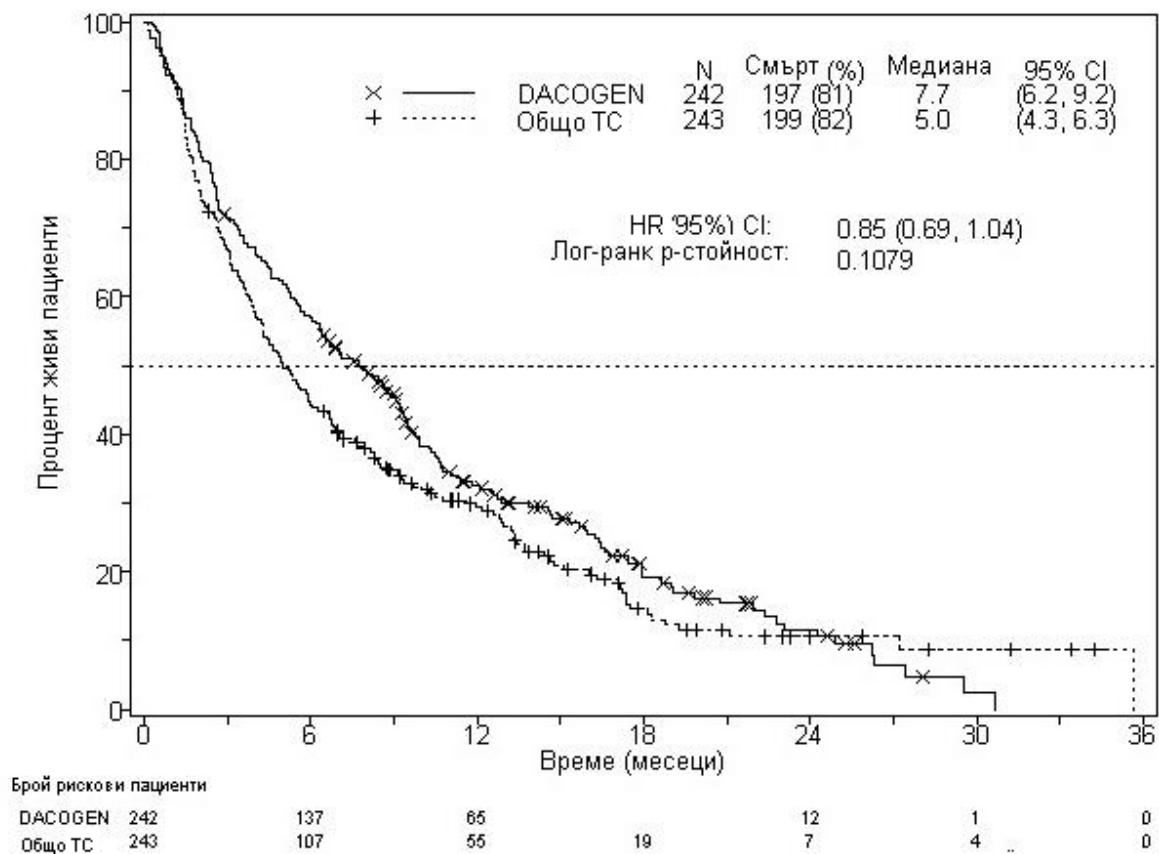
Употребата на Dasogen е проучена в открито, рандомизирано, многоцентрово проучване Фаза 3 (DASO-016) при пациенти с новодиагностицирана *de novo* или вторична ОМЛ съгласно класификацията на СЗО. Dasogen (n = 242) е сравнен с лечение по избор (treatment choice, TC, n = 243), което включва избор на пациента по съвет на лекаря, или само с поддържащи грижи (n = 28, 11,5%), или с 20 mg/m² цитарабин, приложен подкожно веднъж дневно в продължение на 10 поредни дни, което се повтаря на всеки 4 седмици (n = 215, 88,5%). Dasogen се прилага като 1-часова интравенозна инфузия в доза 20 mg/m² веднъж дневно в продължение на 5 поредни дни, което се повтаря на всеки 4 седмици.

Пациентите, считани за кандидати за стандартна индукционна химиотерапия, не са включени в проучването, както показват следните изходни характеристики. Медианата на възрастта в intent-to-treat (ITT) популацията е 73 години (между 64 и 91 години). 36% от пациентите са имали нискорискова цитогенетика преди началото на лечението, а останалите – среднорискова. Пациенти с благоприятна цитогенетика не са включени в проучването. 25% от пациентите са имали статус по скалата на ECOG ≥ 2 . Осемдесет и един процента от пациентите са имали значителни съпътстващи заболявания (напр. инфекции, сърдечна недостатъчност, белодробна недостатъчност). Броят на пациентите, лекувани с Dasogen, по расова група са: бели 209 (86,4%) и азиатци 33 (13,6%).

Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост. Вторичната крайна точка е процентът на пълна ремисия, оценена чрез преглед от независими експерти. Преживяемостта без прогресия и преживяемостта без събития са третичните крайни точки.

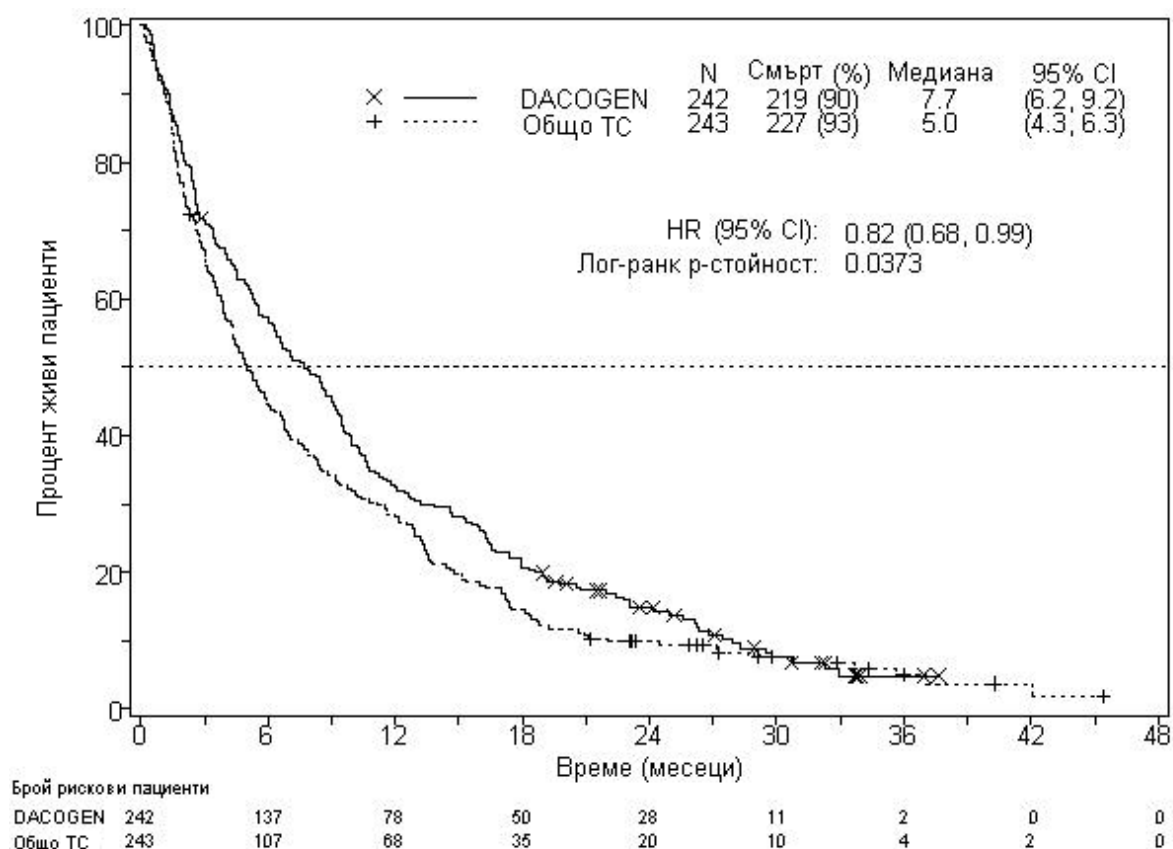
Медианата на обща преживяемост в ITT популацията е 7,7 месеца при пациенти, лекувани с Dasogen, в сравнение с 5,0 месеца при пациенти в рамото на лечение по избор [коефициент на риск (HR) 0,85; 95% доверителен интервал (CI): 0,69; 1,04; p = 0,1079]. Разликата не достига ниво, което се счита за статистически значимо, но при пациентите в рамото на Dasogen има тенденция към подобряване на преживяемостта с 15% намаление на риска от смърт (фигура 1). При цензуриране за възможна последваща модифицираща заболяването терапия (напр. индукционна химиотерапия или хипометилиращо средство) анализът на общата преживяемост показва 20% спад на риска от смърт при пациентите в рамото на Dasogen [HR = 0,80; (95% CI: 0,64; 0,99), p-стойност = 0,0437].

Фигура 1. Обща преживяемост (ITT популация)



При анализ на допълнителни 1-годишни данни за преживяемост при възрастни пациенти, ефектът на Дасоген върху общата преживяемост показва клинично подобрение в сравнение с рамото на TC (съответно 7,7 месеца спрямо 5,0 месеца, коефициент на риск = 0,82; 95% CI: 0,68; 0,99, номинална p-стойност = 0,0373, фигура 2).

Фигура 2. Анализ на данните за общата преживяемост при възрастни пациенти (ITT популация)



Въз основа на първоначалния анализ при ИТТ популацията е постигната статистически значима разлика в процента на пълна ремисия (CR + CRp) в полза на пациентите в рамото на Dacogen – 17,8% (43/242) спрямо рамото на ТС – 7,8% (19/243); разлика между леченията 9,9% (95% CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. Медианата на времето до най-добър отговор и медианата на продължителността на най-добрия отговор при пациенти, постигнали пълна ремисия (CR) или пълна ремисия с непълно възстановяване на тромбоцитите (CRp), е съответно 4,3 месеца и 8,3 месеца. Преживяемостта без прогресия е значително по-дълга при пациентите в рамото на Dacogen 3,7 месеца (95% CI: 2,7; 4,6) в сравнение с пациентите в рамото на ТС – 2,1 месеца (95% CI: 1,9; 3,1); коефициент на риск 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Тези резултати, както и други крайни точки, са представени в таблица 2.

Таблица 2: Други крайни точки за ефикасност в проучване DACO-016 (ITT популация)

Изходи	Dacogen n = 242	ТС (комбинирана група) n = 243	р-стойност
CR + CRp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
CR	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
EFS ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		

PFS ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b		

CR = пълна ремисия; CRp = пълна ремисия с непълно възстановяване на тромбоцитите, EFS = преживяемост без събития, PFS = преживяемост без прогресия, OR = съотношение на шансовете, HR = коефициент на риск

- = Не може да се оцени

^a Съобщено като медиана в месеци

^b 95% доверителни интервали (CI)

Процентите на обща преживяемост и пълна ремисия в предварително определените подгрупи, свързани със заболяването (т.е. цитогенетичен риск, скала на Източна кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), възраст, вид на ОМЛ и изходен брой на бластните клетки в костния мозък) са съвместими с резултатите за цялата популация в проучването.

Употребата на Dasogen като първоначална терапия също е оценено в открито, проучване Фаза 2 с едно рамо (DASO-017) при 55 пациенти над 60 години с ОМЛ съгласно класификацията на СЗО. Първичният показател е процентът на пълна ремисия (CR) оценена чрез преглед от независими експерти. Вторичният показател на проучването е общата преживяемост. Dasogen се прилага като 1-часова интравенозна инфузия в доза 20 mg/m² веднъж дневно в продължение на 5 поредни дни, което се повтаря на всеки 4 седмици. При анализа на ИТТ популацията, 23,6% пълна ремисия (95% CI: 13,2; 37) се наблюдава при 13/55 пациенти, лекувани с Dasogen. Средното време до пълна ремисия е 4,1 месеца, а средната продължителност на пълната ремисия е 18,2 месеца. Средната обща преживяемост в ИТТ популацията, е 7,6 месеца (95% CI: 5,7; 11,5).

Ефикасността и безопасността на Dasogen не са оценени при пациенти с остра промиелоцитна левкемия или левкемия със засягане на централната нервна система.

Педиатрична популация

Едно открито многоцентрово проучване фаза I/II оценява безопасността и ефикасността на Dasogen при последователно приложение с цитарабин при деца на възраст от 1 месец до < 18 години с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ. В това проучване са включени и са получавали Dasogen 20 mg/m² общо 17 участници, от които 9 участници са получавали цитарабин 1 g/m², а 8 са получавали цитарабин при максималната поносима доза 2 g/m². Всички участници са преустановили проучването лечение. Причините за преустановяване на лечението включват прогресия на заболяването (12 [70,6%] участници), преминаване към трансплантация (3 [17,6%]), решение на изследователя (1 [5,9%]) и „други“ (1 [5,9%]). Съобщените нежелани събития съответстват на известния профил на безопасност на Dasogen при възрастни (вж. точка 4.8). Въз основа на тези отрицателни резултати Dasogen не трябва да се използва при деца с ОМЛ на възраст < 18 години, тъй като не е установена ефикасност (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Популационните фармакокинетични (РК) параметри на децитабин са обединени от 3 клинични проучвания при 45 пациенти с ОМЛ или миелодиспластичен синдром (МДС) на 5-дневна схема на прилагане. Във всяко проучване фармакокинетиката на децитабин е оценена на петия ден от първия цикъл на лечението.

Разпределение

Фармакокинетиката на децитабин след интравенозно приложение като 1-часова инфузия се описва с линеен двукомпартиментен модел, който се характеризира с бързо елиминиране от централния компартимент и относително бавно разпределение от периферния компартимент. Фармакокинетичните характеристики на децитабин при типичен пациент (тегло 70 kg/телесна повърхност 1,73 m²) са представени в таблица 3 по-долу.

Таблица 3: Обобщение на популационния фармакокинетичен анализ при типичен пациент, получаващ ежедневно 1-часови инфузии на Dasogen 20 mg/m² за 5 дни на всеки 4 седмици

Параметър ^a	Прогнозна стойност	95% CI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68.2	54,2 - 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 - 153
Клирънс, CL (l/h)	298	249 - 359

^a Общата доза на цикъл е 100 mg/m²

Децитабин показва линейна фармакокинетика и след интравенозна инфузия стационарни концентрации се постигат в рамките на 0,5 часа. Въз основа на симулационния модел фармакокинетичните параметри не зависят от времето (т.е. не се променят от цикъл на цикъл) и при тази схема на прилагане не се наблюдава кумулиране. Степента на свързване с плазмените протеини на децитабин е незначителна (<1%). Обемът на разпределение (Vd_{ss}) на децитабин при раковоболни е голям, което говори за разпределение в периферните тъкани. Няма данни за зависимост от възраст, креатининов клирънс, общ билирубин или заболяване.

Биотрансформация

Вътреклетъчно децитабин се активира посредством последващо фосфорилиране чрез фосфокиназна активност до съответния трифосфат, който след това се инкорпорира чрез ДНК полимераза. *In vitro* данните за метаболизма и резултатите от проучване за баланс на масите при хора сочат, че цитохром Р450 системата не участва в метаболизма на децитабин. Основния път на метаболизма вероятно е посредством деаминиране от цитидин деаминаза в черния дроб, бъбреците, чревния епител и кръвта. Резултатите от проучването на баланса на човешката маса показва, че непромененият децитабин в плазмата съставлява приблизително 2,4% от общата радиоактивност в плазмата. Смята се, че основните циркулиращи метаболити не са фармакологично активни. Наличието на тези метаболити в урината заедно с високия общ телесен клирънс и ниската екскреция на непроменен децитабин в урината (~4% от дозата) сочи, че децитабин значително се метаболизира *in vivo*. *In vitro* проучванията показват, че децитабин не инхибира или индуцира СУР 450 ензимите до повече от 20-кратно увеличение на наблюдавания терапевтичен максимум на плазмената концентрация (C_{max}). Затова не се очакват СУР-медиирани метаболитни лекарствени взаимодействия и е малко вероятно децитабин да взаимодейства със средства, метаболизиращи посредством тези пътища. Освен това *in vitro* данните показват, че децитабин е слаб Р-гр субстрат.

Елиминиране

Средният плазмен клирънс след интравенозно приложение при пациенти с карцином е > 200 l/h с умерена интериндивидуална вариабилност (коефициентът на вариация [CV] е приблизително 50%). Екскрецията на непроменено лекарство изглежда играе второстепенна роля при елиминирането на децитабин.

Резултатите от проучване за баланс на масите при хора с радиоактивен ¹⁴C-децитабин при пациенти с карцином показва, че 90% от приложената доза децитабин (4% непроменено лекарство) се екскретира в урината.

Допълнителна информация за специални популации

Ефектите на бъбречното или чернодробното увреждане, възрастта или расата върху фармакокинетиката на децитабин не са официално проучени. Информация за специалните популации е получена от фармакокинетичните данни от трите проучвания, споменати по-горе и от едно проучване Фаза I при пациенти с МДС (N = 14; 15 mg/m² x 3 часа веднъж на всеки 8 часа x 3 дни).

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетичните характеристики на децитабин не зависят от възрастта (възрастова граница на проучването: 40-87 години; средна възраст: 70 години).

Педиатрична популация

Популационен ФК анализ на децитабин показва, че след като се отчете площта на телесната повърхност, няма разлика между ФК показатели на децитабин при педиатрични пациенти с ОМЛ спрямо възрастни с ОМЛ или МДС.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ на децитабин не показва клинично значима разлика между мъже и жени.

Раса

По-голяма част от пациентите в проучването са от европейската раса. Популационният фармакокинетичен анализ на децитабин обаче сочи, че расата няма очевиден ефект върху експозицията на децитабин.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните характеристики на децитабин не са официално проучени при пациенти с чернодробно увреждане. Резултатите от проучването на mass balance при хора и споменатите по-горе *in vitro* опити сочат, че е малко вероятно СYP ензимите да участват в метаболизма на децитабин. Освен това ограничените данни от популационния фармакокинетичен анализ сочат липсата на значителни зависимости между фармакокинетичните параметри и концентрацията на общия билирубин въпреки широките граници на стойностите на общия билирубин. Следователно е малко вероятно експозицията на децитабин да бъде повлияна при пациенти с увредена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните характеристики на децитабин не са официално проучени при пациенти с бъбречна недостатъчност. Популационният фармакокинетичен анализ на ограничените данни за децитабин сочи липса на значителни зависимости между фармакокинетичните параметри и нормализирания креатининов клирънс – показател за бъбречна функция. Следователно е малко вероятно експозицията на децитабин да бъде повлияна при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Официални проучвания за канцерогенност не са проведени с децитабин. Данните в литературата сочат, че децитабин има канцерогенен потенциал. Наличните данни от *in vitro* и *in vivo* проучвания са достатъчно доказателство, че децитабин има генотоксичен потенциал. Данните в литературата сочат също, че децитабин оказва нежелани ефекти върху всички аспекти на репродуктивния цикъл, включително и фертилитет, ембриофетално развитие и постнатално развитие. Проучвания за токсичност при многократно прилагане в множество цикли при плъхове и зайци сочат, че основната токсичност е миелосупресия, включително ефектни върху костния мозък, обратими при прекратяване на лечението. Наблюдава се също и стомашно-чревна токсичност, а при мъжките екземпляри и атрофия на тестисите, която не е обратима в предвидените периоди за възстановяване. Приложението на децитабин при новородени/ювенилни плъхове показва сравним профил на обща токсичност с този при възрастни плъхове. Невроповеденческото развитие и репродуктивния капацитет не се засягат, когато млади плъхове се третират с дози, предизвикващи миелосупресия. Вижте точка 4.2 за информацията относно приложение в педиатрията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калиев дихидроген фосфат (E340)
Натриев хидроксид (E524)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разтворен и разреден разтвор

В рамките на 15 минути след разтварянето концентрираният разтвор (в 10 ml стерилна вода за инжекции) трябва допълнително да се разреди със студени (2°C-8°C) инфузионни течности. Приготвеният разреден разтвор за интравенозна инфузия може да се съхранява при 2°C-8°C не повече от 3 часа, след което може да се съхранява на стайна температура (20°C-25°C) до 1 час преди приложение.

От микробиологична гледа точка продуктът трябва да се използва в посочените времеви рамки. Потребителят носи отговорност да спазва препоръчаните срокове и условия на съхранение и да гарантира, че разтварянето се извършва при асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml прозрачен флакон от безцветно стъкло тип I, запечатан с бутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се пластмасово капаче, съдържащ 50 mg децитабин.

Вид опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за безопасна работа

Трябва да се избягва контакт на разтвора с кожата и трябва да се носят предпазни ръкавици. Трябва да се въведат стандартни процедури за работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Процедура за разтваряне

Прахът трябва да се разтвори асептично с 10 ml вода за инжекции. При разтваряне всеки 1 ml съдържа приблизително 5 mg децитабин с рН 6,7 до 7,3. В рамките на 15 минути след разтварянето разтворът трябва да бъде допълнително разреден със студени инфузионни течности (натриев хлорид 9 mg/ml [0,9%] инжекционен разтвор или 5% глюкоза инжекционен разтвор) до крайна концентрация от 0,15 до 1,0 mg/ml. За срока на годност и предпазните мерки при съхранение след разтваряне вижте точка 6.3.

Dasogen не трябва да се влива едновременно с други лекарствени продукти през един и същ венозен достъп/инфузионна система.

Изхвърляне

Този лекарствен продукт е за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/792/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dasogen 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
децитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 50 mg децитабин.
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 5 mg децитабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: калиев дихидрогенфосфат (E340), натриев хидроксид (E524) и
хлороводородна киселина
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Неотворен флакон: да не се съхранява над 25°C.
Прочетете листовката за срока на годност на разтворения и разреден продукт.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/792/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dasogen 50 mg прах за инфузия
децитабин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Dasogen 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор децитабин (decitabine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dasogen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dasogen
3. Как да използвате Dasogen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dasogen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dasogen и за какво се използва

Какво представлява Dasogen

Dasogen е противораково лекарство. Той съдържа активното вещество децитабин.

За какво се използва Dasogen

Dasogen се използва за лечение на вид рак, наречен „остра миелоидна левкемия” или „ОМЛ”. Това е вид рак, който засяга кръвните клетки. Ще Ви бъде приложен Dasogen, когато за първи път сте диагностицирани с ОМЛ. Dasogen се използва при възрастни пациенти.

Как действа Dasogen

Dasogen действа като спира растежа на раковите клетки, а също и ги убива.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате въпроси относно това как действа Dasogen или защо Ви е предписано това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dasogen

Не използвайте Dasogen

- ако сте алергични към децитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите.

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dasogen.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Dasogen, ако имате

- нисък брой тромбоцити, червени кръвни клетки или бели кръвни клетки;
- инфекция;
- чернодробно заболяване;

- сериозно бъбречно заболяване;
- сърдечно заболяване.

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Dasogen.

Dasogen може да предизвика сериозна имунна реакция, наречена "синдром на диференциация" (вижте точка 4 "Възможни нежелани реакции").

Изследвания или прегледи

Ще Ви се направят кръвни изследвания преди да започнете лечението с Dasogen, както и в началото на всеки цикъл на лечение. Изследванията имат за цел да проверят следното:

- дали имате достатъчно кръвни клетки и
- дали черният дроб и бъбреците Ви функционират правилно.

Говорете с Вашия лекар за това, какво означават резултатите от Вашите кръвни изследвания.

Деца и юноши

Dasogen не е предназначен за употреба при деца или юноши под 18 години.

Други лекарства и Dasogen

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и такива на билкова основа. Причината е, че Dasogen може да повлияе действието на някои други лекарства. Освен това някои други лекарства може да окажат влияние върху действието на Dasogen.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не трябва да използвате Dasogen, ако сте бременна, тъй като това може да увреди бебето Ви. Ако сте в състояние да забременеете, Вашият лекар ще Ви помоли да направите тест за бременност, преди да започнете лечение с Dasogen. Незабавно уведомете Вашия лекар ако забременеете по време на лечението с Dasogen.
- Не кърмете, ако използвате Dasogen, тъй като не е известно дали лекарството преминава в кърмата.

Фертилитет и контрацепция при мъже и жени

- Мъжете не трябва да зачеват деца, докато употребяват Dasogen.
- Мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след неговия край.
- Говорете с Вашия лекар, ако желаете да съхраните сперма преди началото на лечението.
- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.
- Говорете с Вашия лекар, ако желаете да замразите яйцеклетки преди началото на лечението.

Шофиране и работа с машини

Може да почувствате умора или отпадналост след употребата на Dasogen. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Dasogen съдържа калий и натрий

- Това лекарство съдържа 0,5 mmol калий във всеки флакон. След приготвяне на лекарството, то съдържа по-малко от 1 mmol (39 mg) калий на доза, т.е. практически не съдържа калий.
- Това лекарство съдържа 0,29 mmol (6,67 mg) натрий (основна съставка на готварската сол) във всеки флакон. След приготвяне на лекарството, то съдържа между

13,8 mg-138 mg натрий на доза, което е еквивалентно на 0,7-7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен . Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ограничен прием на сол.

3. Как да използвате Dacogen

Dacogen ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра, които са обучени в прилагането на този вид лекарство.

Колко да използвате

- Вашият лекар ще определи Вашата доза Dacogen. Това зависи от Вашите ръст и тегло (телесна повърхност).
- Дозата е 20 mg/m² телесна повърхност.
- Вие ще получавате Dacogen всеки ден в продължение на 5 дни, след което следват 3 седмици без лечение. Това се нарича „терапевтичен цикъл” и се повтаря на всеки 4 седмици. Според обичайната схема Вие ще получите най-малко 4 терапевтични цикъла.
- Вашият лекар може да отложи дозата Ви и да промени общия брой на циклите в зависимост от Вашия отговор към лечението.

Как се прилага Dacogen

Разтворът се прилага във вената (като инфузия). Това ще отнеме 1 час.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Dacogen

Това лекарство ще Ви се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра. В случай че Ви се приложи твърде много лекарство (предозиране), което е малко вероятно, Вашият лекар ще провери за появата на нежелани реакции и ще ги лекува по съответния начин.

Ако сте пропуснали часа си за приложение на Dacogen

Ако пропуснете часа си, определете си друг час възможно най-скоро. Това се налага, защото, за да бъде това лекарство възможно най-ефективно, важно е да спазвате графика за приложение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При него може да се появят следните нежелани реакции.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- Треска: това може да е признак на инфекция, причинена от ниските нива на белите кръвни клетки (много чести);
- Болка в гърдите или задух (със или без висока температура или кашлица): това може да са признаци на инфекция на белите дробове, наречена „пневмония” (много чести) или възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест [с неизвестна честота]) или кардиомиопатия (заболяване на сърдечния мускул [нечести]), която може да се съпътства с отичане на глезените, дланите, краката и стъпалата.
- Кървене: включително и кръв в изпражненията. Това може да е признак за кървене в стомаха или червата (чести);
- Затруднено движение, говор или разбиране, или виждане, внезапно тежко главоболие, припадък, скованост или слабост в някоя част от тялото. Това може да са симптоми на кръвоизлив в главата (чести).
- Затруднено дишане, подуване на устните, сърбеж или обрив: Това може да се дължи на алергична реакция (свръхчувствителност) (чести).

- Сериозна имунна реакция (синдром на диференциация), който може да предизвика треска, кашлица, затруднено дишане, обрив, намалено отделяне на урина, хипотония (ниско кръвно налягане), подуване на ръцете и краката и бързо наддаване на тегло (с неизвестна честота).

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе.

Други нежелани реакции на Dasogen са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекция на пикочните пътища
- друга инфекция в някоя част на тялото, причинена от бактерии, вируси или гъбички
- по-лесно кървене или поява на синини – това може да са признаци на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)
- чувство на умора или бледност – това може да са признаци на понижен брой червени кръвни клетки (анемия)
- високо ниво на кръвната захар
- главоболие
- кървене от носа
- диария
- повръщане
- гадене
- треска
- нарушена чернодробна функция

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на кръвта, причинена от бактерии – това може да е признак за ниско ниво на белите кръвни клетки
- хрема, възпаление на синусите
- язви на устата или езика
- високо ниво на билирубин в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- понижен брой на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения)
- заболяване на сърдечния мускул
- зачервени и подути болезнени участъци по кожата, висока температура, повишен брой бели кръвни клетки – това може да са признаци за „остра фебрилна неутрофилна дерматоза” или „синдром на Суит”.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- възпаление на червата (ентероколит, колит и възпаление на сляпото черво), със симптоми коремна болка, подуване на корема или диария. Ентероколитът може да доведе до септични усложнения и може да бъде свързан с летален изход.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dasogen

- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт отговарят за съхранението на Dasogen.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- След разтваряне, концентратът трябва да се разреди допълнително в рамките на 15 минути с помощта на студени инфузионни течности. Така приготвеният разреден разтвор може да се съхранява в хладилник при 2°C - 8°C не повече от 3 часа, след което може да се съхранява на стайна температура (20°C - 25°C) до 1 час преди приложение.
- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт носят отговорност за правилното изхвърляне на неизползваните количества Dacogen.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dacogen

- Активното вещество е децитабин. Всеки флакон с прах съдържа 50 mg децитабин. След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml от концентрата съдържа 5 mg децитабин.
- Другите съставки са калиев дихидроген фосфат (E340), натриев хидроксид (E524) и хлороводородна киселина (за корекция на рН). Вижте точка 2.

Как изглежда Dacogen и какво съдържа опаковката

Dacogen е бял до почти бял прах за концентрат за инфузионен разтвор. Той се доставя в 20 ml стъклен флакон, съдържащ 50 mg децитабин. Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.77 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1. РАЗТВАРЯНЕ

Трябва да се избягва контакт на разтвора с кожата и да се носят защитни ръкавици. Трябва да се приемат стандартни процедури за работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Прахът се разтваря асептично с 10 ml вода за инжекции. При разтварянето всеки ml съдържа приблизително 5 mg децитабин с рН 6,7 до 7,3. В рамките на 15 минути след разтварянето разтворът трябва допълнително да се разрежи със студени (2°C - 8°C) инфузионни течности (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза инжекционен разтвор) до крайна концентрация от 0,15 до 1,0 mg/ml.

За срока и условията на съхранение след разтваряне вижте точка 5 от листовката.

2. ПРИЛОЖЕНИЕ

Вливане на реконституирания разтвор интравенозно в продължение на 1 час.

3. ИЗХВЪРЛЯНЕ

Флаконът е предназначен само за еднократна употреба и неизползваната част от разтвора трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.