

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dacogen 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje decitabinum 50 mg.

Po rekonstituci 10 ml vody pro injekci obsahuje jeden ml koncentrátu decitabinum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,29 mmol sodíku (E 524).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro infuzi).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dacogen je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou *de novo* nebo sekundární akutní myeloidní leukémií (AML) podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), kteří nemohou podstoupit standardní indukční chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku Dacogen je nutno zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapeutických léčivých přípravků.

Dávkování

V léčebném cyklu se Dacogen podává v dávce 20 mg/m² tělesného povrchu intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny každý den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (t.j. celkem 5 dávek za léčebný cyklus). Celková denní dávka nesmí překročit 20 mg/m² a celková dávka během léčebného cyklu nesmí překročit 100 mg/m². Dojde-li ke zmeškání dávky, je nutno léčbu obnovit v co nejkratší době. Cyklus se opakuje každé 4 týdny v závislosti na klinické odpovědi pacienta a pozorované toxicitě. Doporučuje se, aby pacienti prodělali alespoň 4 cykly. Dosažení úplné nebo částečné remise však může trvat déle než 4 cykly. Léčba může pokračovat, dokud pacient odpovídá, vykazuje přínos nebo stabilizaci onemocnění, t.j. v nepřítomnosti zřejmé progresy.

Pokud se po 4 cyklech nevrátí pacientovy hematologické hodnoty (např. počet trombocytů nebo absolutní počet neutrofilů) k hodnotám před léčbou nebo pokud dojde k progresi onemocnění (rostou počty periferních blastů nebo se zhoršují počty blastů v kostní dřeni), je třeba považovat pacienta za neodpovídajícího na léčbu a zvážit jiné terapeutické postupy než Dacogen.

Podávání přípravků k prevenci nauzey a zvracení se rutinně nedoporučuje, ale v případě potřeby je lze podat.

Zvládání myelosuprese a doprovodných komplikací

Myelosuprese a nežádoucí účinky spojené s myelosupresí (trombocytopenie, anemie, neutropenie a febrilní neutropenie) jsou časté jak u léčených tak i neléčených pacientů s AML. Komplikace myelosuprese zahrnují infekce a krvácení. Léčbu může ošetřující lékař odložit, vyskytnou-li se u pacienta komplikace spojené s myelosupresí, např. popsané dále:

- Febrilní neutropenie (teplota $\geq 38,5$ °C a absolutní počet neutrofilů $< 1\ 000/\mu\text{l}$);
- Aktivní virová, bakteriální nebo mykotická infekce (t.j. vyžadující intravenózní antiinfektiva nebo rozsáhlou podpůrnou péči);
- Krvácení (do gastrointestinálního traktu, genitourinární, plicní krvácení s počtem trombocytů $< 25\ 000/\mu\text{l}$ nebo jakékoli krvácení do centrálního nervového systému).

Léčbu přípravkem Dacogen lze obnovit, jakmile se situace zlepší nebo stabilizuje adekvátní léčbou (antiinfektivy, transfuzí nebo růstovými faktory).

V klinických studiích vyžadovala přibližně třetina pacientů léčených přípravkem Dacogen odložení dávky. Snížení dávky se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Přípravek Dacogen se nemá používat u dětí s akutní myeloidní leukémií ve věku < 18 let, protože nebyla stanovena jeho účinnost. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce jater

Studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Potřeba úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena. Vyskytne-li se porucha funkce jater, je nutno pacienty důkladně monitorovat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Potřeba úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Dacogen se podává intravenózní infuzí. Centrální venózní katétr není nutný.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na decitabin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Myelosuprese a komplikace myelosuprese, včetně infekcí a krvácení, které se vyskytují u pacientů s AML, se léčbou přípravkem Dacogen mohou zhoršit. Proto je u pacientů zvýšené riziko závažných infekcí (v důsledku jakýchkoli patogenů, jako jsou bakteriální, mykotické a virové), s potenciálně fatálním koncem (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni pro známky a symptomy infekce a být včas léčeni.

V klinických studiích měla většina pacientů počáteční myelosupresi stupně 3/4. U pacientů s počátečními abnormalitami stupně 2 bylo zhoršení myelosuprese pozorováno u většiny pacientů a častěji než u pacientů s počáteční abnormalitou stupňů 1 nebo 0. Myelosuprese způsobená přípravkem Dacogen je reverzibilní. Pravidelně, dle klinické potřeby a před každým léčebným cyklem, je nutno vyšetřovat krevní obraz a počet trombocytů. Při přítomnosti myelosuprese nebo jejích komplikací lze léčbu přípravkem Dacogen přerušit a/nebo zavést podpůrná opatření (viz body 4.2 a 4.8).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených decitabinem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (interstitial lung disease, ILD) (včetně plicních infiltrací, způsobujících pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie.

U pacientů s akutním počátkem nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních symptomů je nutné pečlivé vyšetření pro vyloučení ILD. Jestliže je ILD potvrzeno, musí být zahájena vhodná léčba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. U pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky jaterní nedostatečnosti je při podání přípravku Dacogen nutná opatrnost. Jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebylo hodnoceno. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min] je při podání přípravku Dacogen nutná opatrnost. Renální testy musí být provedeny před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz bod 4.2).

Srdeční onemocnění

Pacienti s anamnézou závažného městnavého srdečního selhání nebo klinicky nestabilním srdečním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií, a proto u těchto pacientů nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen. Po registraci byly hlášeny případy kardiomyopatie se srdeční dekompenzací, v některých případech po vysazení léčby, snížení dávky nebo korektivní léčbě reverzibilní. U pacientů, zvláště pacientů s onemocněním srdce v anamnéze, je nutno sledovat známky a příznaky srdečního selhání.

Diferenciační syndrom

U pacientů užívajících decitabin byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (také známého jako syndrom kyseliny retinové). Diferenciační syndrom může být fatální (viz bod 4.8). Léčba vysokými dávkami i.v. kortikosteroidů a hemodynamické monitorování mají být zváženy při prvním výskytu příznaků nebo známek naznačujících diferenciační syndrom. Má být zváženo dočasné vysazení přípravku Dacogen do vymizení příznaků a pokud dojde k obnovení, doporučuje se opatrnost.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje 0,5 mmol draslíku v injekční lahvičce. Po rekonstituci a naředění roztoku na intravenózní infuzi obsahuje tento léčivý přípravek méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento přípravek obsahuje 0,29 mmol (6,67 mg) sodíku v injekční lahvičce. Po rekonstituci a naředění roztoku na intravenózní infuzi obsahuje tento léčivý přípravek 13,8 mg-138 mg (0,6 – 6 mmol) sodíku v dávce (v závislosti na infuzním roztoku použitém pro naředění), což odpovídá 0,7-7% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie lékových interakcí s decitabinem.

Existuje potenciál pro lékové interakce s dalšími látkami, které jsou také aktivovány sekvenční fosforylací (prostřednictvím aktivity intracelulární fosfokinázy) a/nebo metabolizovány enzymy podílejícími se na inaktivaci decitabinu (např. cytidindeamináza). Proto je v případě kombinace decitabinu s těmito léčivými látkami nutná opatrnost.

Vliv současně podávaných léčivých přípravků na decitabin

Interakce zprostředkované cytochromem (CYP) 450 se neočekávají, protože metabolismus decitabinu není zprostředkován tímto systémem ale oxidativní deaminací.

Vliv decitabinu na současně podávané léčivé přípravky

Vzhledem ke své *in vivo* nízké vazbě na bílkoviny plazmy (< 1%) není pravděpodobné, že by decitabin vytěsňoval současně podávané léčivé přípravky z jejich vazby na bílkoviny plazmy. Ukázalo se, že *in vitro* je decitabin slabým inhibítorem transportu zprostředkovaného P-gp, a proto se neočekává, že by ovlivňoval transport současně podávaných léčivých přípravků, které jsou transportovány prostřednictvím P-gp (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu decitabinu (viz bod 5.3) ženy ve fertilním věku musejí používat účinná antikoncepční opatření a zabránit otěhotnění během léčby přípravkem Dacogen a 6 měsíců po ukončení léčby. Muži mají používat účinná antikoncepční opatření a být poučeni, že při léčbě přípravkem Dacogen a 3 měsíce po jejím ukončení nemají počít dítě (viz bod 5.3).

Používání decitabinu s hormonální antikoncepcí nebylo studováno.

Těhotenství

Pro používání přípravku Dacogen těhotnými ženami nejsou k dispozici adekvátní údaje. Studie ukázaly, že decitabin je teratogenní u potkanů a myši (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku se Dacogen nesmí používat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se má u všech žen ve fertilním věku provést těhotenský test. Používá-li se Dacogen během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby tímto léčivým přípravkem, je nutno ji upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se decitabin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Dacogen je během kojení kontraindikován; je-li tedy nutná léčba tímto přípravkem, je nutno kojení ukončit (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu decitabinu na fertilitu u člověka. V neklinických studiích na zvířatech měnil decitabin samčí plodnost a byl mutagenní. Vzhledem k možnosti neplodnosti v důsledku léčby přípravkem Dacogen by se před zahájením léčby měli muži poradit o možnosti uchování spermatu a ženy ve fertilním věku by měly konzultovat možnost uchování zmražených vajíček.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dacogen má středně významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že se u nich během léčby mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako anemie. Proto je při řízení nebo obsluze strojů nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 35\%$) byly pyrexie, anemie a trombocytopenie.

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 20\%$) zahrnovaly pneumonii, trombocytopenii, neutropenii, febrilní neutropenii a anemii.

V klinických studiích se nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí během léčby nebo do 30 dnů po podání poslední dávky studovaného přípravku vyskytly u 30% pacientů léčených přípravkem Dacogen a u 25% pacientů léčených srovnávacím přípravkem.

Ve skupině s přípravkem Dacogen byl vyšší výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům u žen ve srovnání s muži (43% proti 32%).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené u 293 pacientů s AML léčených přípravkem Dacogen jsou uvedeny v tabulce 1. Následující tabulka uvádí údaje z klinických studií u AML a z postmarketingových zkušeností. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti. Četnosti výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající četností.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Dacogen

Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Nežádoucí účinek	Frekvence	
			všechny stupně (%)	stupně 3 – 4 ^a (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	pneumonie*	24	20
		infekce močových cest*	15	7
		všechny ostatní infekce (virové, bakteriální, mykotické)*, b, c, d	63	39
	Časté	septický šok*	6	4
		seps*	9	8
		sinusitida	3	1
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Není známo	diferenční syndrom	není známo	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	febrilní neutropenie*	34	32
		neutropenie*	32	30
		trombocytopenie*, e	41	38
		anemie	38	31
		leukopenie	20	18
	Méně časté	pancytopenie*	< 1	< 1
Poruchy imunitního systému	Časté	hypersejitivita včetně anafylaktické reakce ^f	1	< 1
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	hyperglykémie	13	3
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy	16	1
Srdeční poruchy	Méně časté	kardiomyopatie	< 1	< 1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	epistaxe	14	2
	Není známo	intersticiální plicní onemocnění	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem	31	2
		zvracení	18	1
		nauzea	33	< 1
	Časté	stomatitida	7	1
	Není známo	enterokolitida, včetně neutropenické kolitidy, zánět céka*	není známo	není známo
Hepatobiliární poruchy	Velmi časté	abnormální hepatální funkce	11	3
	Není známo	hyperbilirubinémie ^g	5	< 1

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)	< 1	NA
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	pyrexie	48	9

- ^a Obecná terminologická kritéria Worst National Cancer Institute pro vyjádření stupně nežádoucích účinků.
- ^b Kromě pneumonie, infekcí močových cest, sepse, septického šoku a sinusitidy.
- ^c V hodnocení DACO-016 byly nejčastěji hlášené "ostatní infekce": orální herpes, orální kandidóza, faryngitida, infekce horních cest dýchacích, celulitida, bronchitida, nasofaryngitida.
- ^d Včetně infekční enterokolitidy
- ^e Včetně krvácení spojeného s trombocytopenií, zahrnuje i fatální případy.
- ^f Včetně preferovaných termínů hypersenzitivita, léková hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktický šok, anafylaktoidní reakce, anafylaktoidní šok.
- ^g V klinických studiích s AML a myelodysplastickým syndromem (MDS) byla frekvence hlášení hyperbilirubinemie 11% pro všechny stupně a 2% pro stupeň 3-4.
- * Zahrnuje účinky s fatálním koncem.
- NA = neaplikovatelné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené hematologické nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Dacogen zahrnovaly febrilní neutropenii, trombocytopenii, neutropenii, anemii a leukopenii.

U pacientů léčených decitabinem byly v souvislosti se závažnou trombocytopenií hlášeny závažné krvácivé nežádoucí účinky, z nichž některé skončily úmrtím, jako je krvácení do centrálního nervového systému (CNS) (2%) a krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) (2%).

Hematologické nežádoucí účinky se zvládají rutinním monitorováním kompletního krevního obrazu a včasným zavedením podpůrných opatření. Podpůrná opatření zahrnují profylaktické podání antibiotik a/nebo podpůrného růstového faktoru (např. G-CSF) u neutropenie a transfuze u anemie nebo trombocytopenie podle příslušných doporučení. Situace, kdy je nutno přerušit podávání decitabinu, jsou popsány v bodu 4.2.

Nežádoucí účinky infekce a infestace

U pacientů léčených decitabinem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s infekcemi s potenciálně fatálním koncem, jako septický šok, sepse, pneumonie a jiné infekce (virové, bakteriální a mykotické).

Gastrointestinální poruchy

Během léčby decitabinem byly hlášeny výskyty enterokolitidy, včetně neutropenické kolitidy a zánětu céka. Enterokolitida může vést k septickým komplikacím a může být spojena s fatálními následky.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů užívajících decitabin byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně plicních infiltrací, způsobujících pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie.

Diferenciační syndrom

U pacientů užívajících decitabin byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (také známého jako syndrom kyseliny retinové). Diferenciační syndrom může být fatální a příznaky a klinické nálezy zahrnují respirační tíseň, plicní infiltráty, horečku, vyrážku, plicní edém, periferní edém, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, pleurální výpotky, perikardiální výpotky, hypotenzi a renální dysfunkci. Diferenciační syndrom se může objevit se souběžnou leukocytózou nebo bez ní. Může se také objevit syndrom kapilárního úniku a koagulopatie (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Hodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na omezených údajích o bezpečnosti ze studie fáze I/II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen u pediatrických

pacientů (ve věku 1 rok až 14 let) s relabující nebo refrakterní akutní myeoidní leukemií (n = 17) (viz bod 5.1). V této pediatrické studii nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní signál.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v **Dodatku V**.

4.9 Předávkování

S předávkováním u člověka nejsou přímé zkušenosti a neexistuje specifické antidotum. Z prvních údajů z klinických studií publikovaných v literatuře však byla u dávek více než 20 krát vyšších, než je současná terapeutická dávka, hlášena zvýšená myelosuprese zahrnující prolongovanou neutropenii a trombocytopenii. Toxicita se pravděpodobně projeví jako prohloubení nežádoucích účinků, primárně myelosuprese. Léčba předávkování je podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, analoga pyrimidinu, ATC kód: L01BC08

Mechanismus účinku

Decitabin (5-aza-2'-deoxycytidin) je analogem deoxynukleosidu cytidinu, který v nízkých dávkách selektivně inhibuje DNA methyltransferázy, což vede k hypomethylaci genových promotorů a dále může vést k reaktivaci genů potlačujících růst tumoru, indukci buněčné diferenciaci nebo stárnutí buněk následovanému programovou buněčnou smrtí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Používání přípravku Dacogen bylo studováno v otevřené randomizované multicentrické studii fáze 3 (DACO-016) u pacientů s nově diagnostikovanou *de novo* nebo sekundární AML podle klasifikace WHO. Dacogen (n = 242) byl srovnáván s vybranou léčbou (TC, n = 243), která sestávala podle výběru pacienta, na základě doporučení lékaře, buď pouze z podpůrné léčby (n = 28, 11,5%) nebo 20 mg/m² cytarabinu subkutánně jednou denně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny (n = 215, 88,5%). Dacogen byl podáván jako 1 hodinová intravenózní infuze v dávce 20 mg/m² jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny.

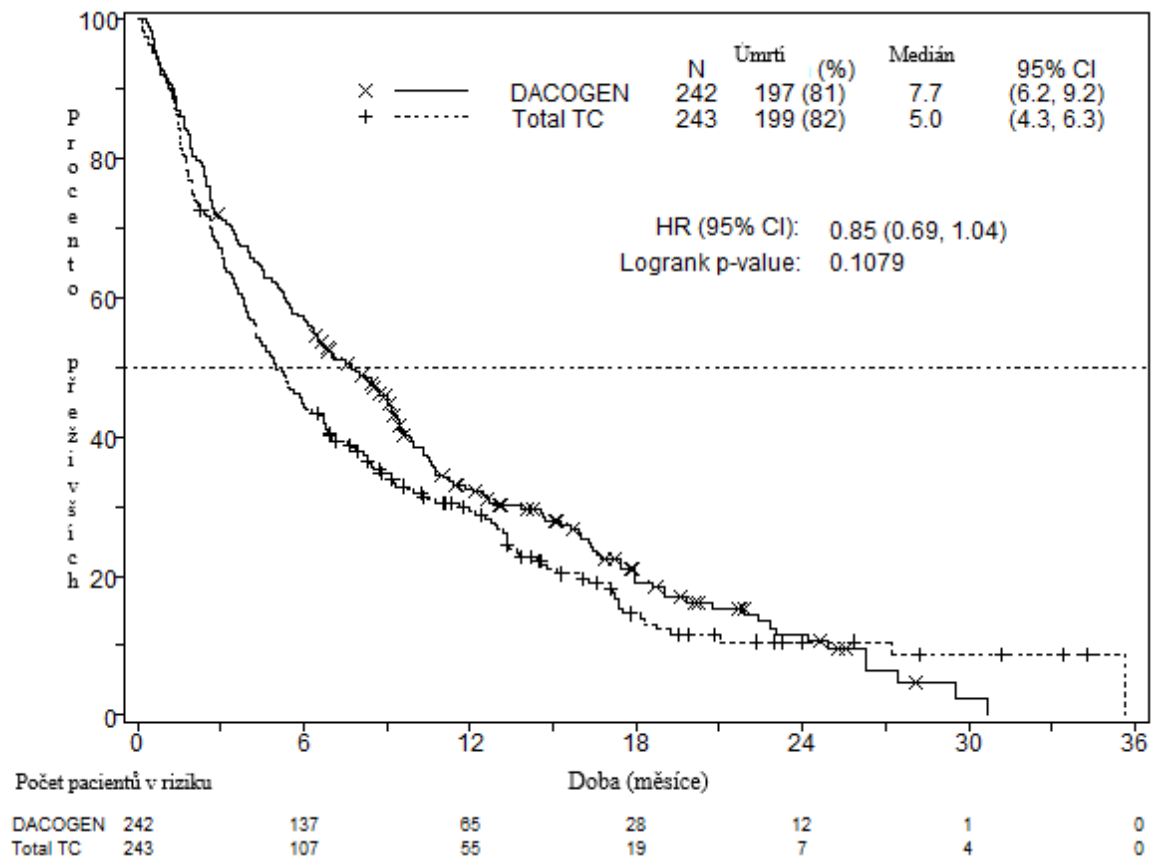
Jak ukazují následující výchozí charakteristiky, pacienti, kteří byli považováni za vhodné pro standardní indukční chemoterapii, nebyli do této studie zahrnuti. Medián věku ve vhodné populaci (ITT) byl 73 let (rozmezí 64 až 91 let). Třicet šest procent pacientů mělo na počátku cytogenetiku se špatným rizikem. Zbývající pacienti měli cytogenetiku se středním rizikem. Pacienti s výhodnou cytogenetikou nebyli do této studie zahrnuti. Dvacet pět procent pacientů mělo ECOG skóre ≥ 2 . Osmdesát jedno procento pacientů mělo závažná další onemocnění (např. infekci, srdeční onemocnění, onemocnění plic). Rozdělení pacientů léčených přípravkem Dacogen podle rasy bylo 209 (86,4%) bělochů a 33 (13,6%) asiátů.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo celkové přežití. Sekundárním cílovým parametrem byl výskyt kompletní remise, který byl hodnocen nezávislým odborníkem. Terciárními cílovými parametry byly přežití bez progresu a přežití bez příhod.

Medián doby celkového přežití v této ITT populaci byl 7,7 měsíce u pacientů léčených přípravkem Dacogen ve srovnání s 5,0 měsíci u pacientů v rameni TC (poměr rizika 0,85; 95% CI: 0,69, 1,04; p = 0,1079). Rozdíl nedosáhl statistické významnosti, existoval však trend ke zlepšení přežití s 15% redukcí rizika úmrtí u pacientů léčených v rameni s přípravkem Dacogen (obrázek 1). Po úpravě kvůli současné léčbě potenciálně modifikující onemocnění (tj. indukční chemoterapii nebo podávání

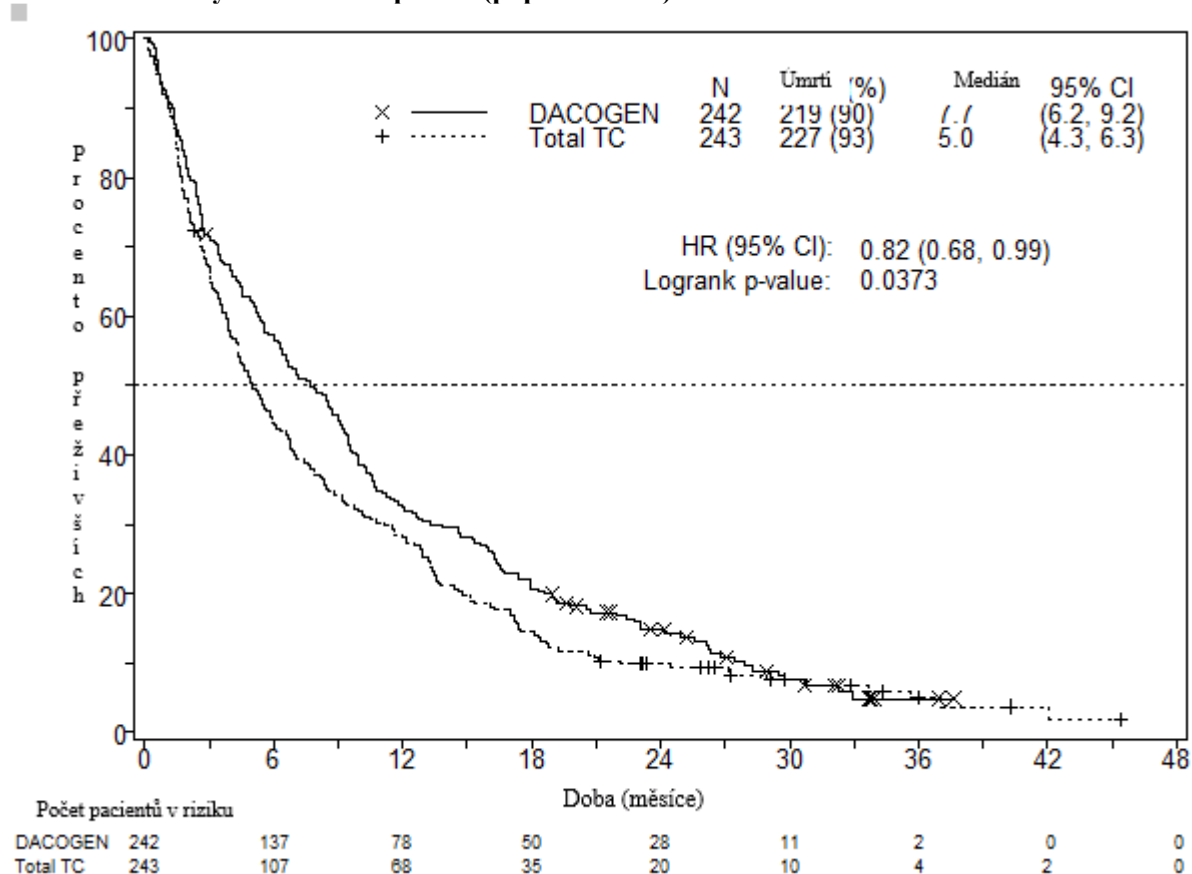
hypomethylující látky) ukázala analýza celkového přežití 20% snížení rizika úmrtí u pacientů v rameni s přípravkem Dacogen [poměr rizika = 0,80; CI: 0,64, 0,99), p = 0,0437)].

Obrázek 1 Celkové přežití (populace ITT)



V analýze údajů o přežití z dalšího 1 roku prokázal účinek přípravku Dacogen na celkové přežití klinické zlepšení ve srovnání s ramenem TC (7,7 měsíce proti 5,0 měsícům, poměr rizika = 0,82; CI: 0,68, 0,99, nominální hodnota p = 0,0373, obrázek 2).

Obrázek 2 Analýza celkového přežití (populace ITT)



Na základě počáteční analýzy u ITT populace bylo dosaženo statisticky významného rozdílu u výskytu kompletní remise (CR + CRp) ve prospěch pacientů v rameni s přípravkem Dacogen, 17,8% (43/242), ve srovnání s ramenem TC, 7,8% (19/243); rozdíl v léčbě 9,9% (95% CI: 4,07, 15,83), $p = 0,0011$. Medián doby do nejlepší odpovědi a medián trvání nejlepší odpovědi u pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRp, byly 4,3 měsíce, resp. 8,3 měsíce. Doba bez progresu byla signifikantně delší u pacientů v rameni s přípravkem Dacogen, 3,7 měsíce (95% CI: 2,7, 4,6), ve srovnání s pacienty v rameni TC, 2,1 měsíce (95% CI: 1,9, 3,1); poměr rizika 0,75 (95% CI: 0,62, 0,91), $p = 0,0031$. Tyto výsledky i ostatní výstupy popisuje tabulka 2.

Tabulka 2: Další výstupy účinnosti ve studii DACO-016 (populace ITT)

Výstupy	Dacogen n = 242	TC (kombinovaná skupina) n = 243	hodnota p
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 = kompletní remise; CRp = kompletní remise s nekompletním obnovením trombocytů, EFS = přežití bez příhod, PFS = přežití bez progresu, OR = odds ratio, HR = poměr rizika
- = nehodnotitelné

^a hlášeno jako medián v měsících

^b 95% interval spolehlivosti

Celkové přežití a výskyt kompletní remise u předem specifikovaných podskupin spojených s onemocněním [tj. cytogenetické riziko, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre, věk, typ AML a počáteční hodnota počtu blastů v kostní dřeni] byly konzistentní s výsledky pro celkovou studijní populaci.

Užití přípravku Dacogen jako zahajovací léčby bylo hodnoceno také v otevřené studii fáze 2 s jedním ramenem (DACO-017) u 55 pacientů > 60 let s AML podle klasifikace WHO. Primárním cílovým parametrem byl výskyt kompletní remise (CR), který byl hodnocen nezávislým odborníkem. Sekundárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití. Dacogen byl podáván 1 hodinovou intravenózní infuzí v dávce 20 mg/m² jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny. V analýze ITT byl u pacientů léčených přípravkem Dacogen pozorovaný podíl CR 23,6% (95% CI: 13,2, 37) u 13/55 pacientů. Medián doby do CR byl 4,1 měsíce a střední doba trvání CR byla 18,2 měsíce. Medián celkového přežití v populaci ITT byl 7,6 měsíce (95% CI: 5,7, 11,5).

Účinnost a bezpečnost přípravku Dacogen nebyly hodnoceny u pacientů s akutní promyelocytární leukémií nebo leukémií CNS.

Pediatrická populace

Otevřená, multicentrická studie fáze I/II hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen v sekvenčním podávání s cytarabinem u dětí ve věku 1 měsíc až < 18 let s relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukémií. Do studie bylo zařazeno celkem 17 subjektů, které dostávaly přípravek Dacogen v dávce 20 mg/m², přičemž 9 subjektů dostávalo cytarabin v dávce 1 g/m² a 8 subjektů dostávalo cytarabin podávaný v maximální tolerované dávce 2 g/m². Všechny subjekty hodnocenou léčbu vysadily. Důvody k vysazení léčby zahrnovaly progresi onemocnění (12 [70,6%] subjektů), subjekty postupující k transplantaci (3 [17,6%]), rozhodnutí zkoušejícího (1 [5,9%]) a „jiné“ (1 [5,9%]). Hlášené nežádoucí příhody byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Dacogen u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto negativních výsledků se přípravek Dacogen u dětí s akutní myeloidní leukémií ve věku < 18 let používat nemá, jelikož nebyla prokázána účinnost (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry (PK) decitabinu v populaci byly odvozeny ze 3 klinických studií u 45 pacientů s AML nebo myelodysplastickým syndromem (MDS), ve kterých byl použit 5 denní režim. V každé studii byla PK decitabinu hodnocena pátý den prvního léčebného cyklu.

Distribuce v organismu

Farmakokinetika decitabinu po intravenózním podání 1 hodinovou infuzí byla popsána lineárním dvoukompartmentovým modelem charakterizovaným rychlou eliminací z centrálního kompartmentu a relativně pomalou distribucí z periferního kompartmentu. Farmakokinetické parametry pro typického pacienta (hmotnost 70 kg/povrch těla 1,73 m²) jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Souhrn analýzy PK v populaci u typického pacienta dostávajícího denně 1 hodinovou infuzi přípravku Dacogen 20 mg/m² po dobu 5 dnů každé 4 týdny

Parametr ^a	Předpokládaná hodnota	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
V _{d_{ss}} (l)	116	84,1 - 153
CL (l/hod)	298	249 - 359

^a Celková dávka v cyklu byla 100 mg/m²

Decitabin vykazuje lineární PK a po intravenózní infuzi je rovnovážných koncentrací dosaženo během 0,5 hodiny. Podle modelové simulace byly PK parametry nezávislé na čase (tj. neměnily se během cyklů) a při tomto dávkovacím režimu nebyla pozorována žádná akumulace. Vazba decitabinu na bílkoviny plazmy je zanedbatelná (< 1%). $V_{d_{ss}}$ decitabinu u pacientů s tumorem ukazuje na distribuci do periferních tkání. Nebyl pozorován žádný náznak závislosti na věku, clearance kreatininu, celkovém bilirubinu nebo onemocnění.

Biotransformace

Intracelulárně je decitabin aktivován prostřednictvím fosfokinázových aktivit sekvenční fosforylací na odpovídající trifosfát, který je dále inkorporován DNA-polymerázou. *In vitro* údaje o metabolismu a výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka ukazují, že na biotransformaci decitabinu se nepodílí systém cytochromů P450. Primární cestou metabolismu je pravděpodobně deaminace pomocí cytidin-deaminázy v játrech, ledvinách, epitelu střeva a v krvi. Výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka ukázaly, že nezměněný decitabin v plazmě odpovídá přibližně 2,4% celkové radioaktivity v plazmě. Předpokládá se, že největší cirkulující metabolity v plazmě nejsou farmakologicky aktivní. Přítomnost těchto metabolitů v moči spolu s velkou celkovou clearance a nízkou urinární sekrecí nezměněného decitabinu do moči (~4% dávky) ukazuje, že decitabin se *in vivo* patrně biotransformuje. *In vitro* studie ukazují, že decitabin neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450 až do více než 20 násobku pozorované terapeutické maximální koncentrace v plazmě (C_{max}). Z tohoto důvodu se nepředpokládají metabolické lékové interakce zprostředkované CYP a decitabin pravděpodobně neinteraguje s látkami metabolizovanými touto cestou. Dále *in vitro* údaje ukazují, že decitabin je slabým substrátem P-gp.

Eliminace

Průměrná plazmatická clearance po intravenózním podání u pacientů s tumorem byla > 200 l/hod se střední interindividuální variabilitou [variační koeficient (CV) je přibližně 50%]. Zdá se, že vylučování nezměněného léčiva hraje v eliminaci decitabinu pouze malou roli.

Výsledky ze studie hmotnostní bilance s ^{14}C -decitabinem u pacientů s tumorem ukázaly, že 90% podané dávky decitabinu (4% nezměněného léčiva) se vylučuje do moči.

Další informace pro zvláštní populace

Účinky poruchy funkce ledvin nebo jater, pohlaví, věku nebo rasy na farmakokinetiku decitabinu nebyly formálně hodnoceny. Informace pro zvláštní populace byly odvozeny z farmakokinetických údajů ze 3 studií citovaných výše a z 1 studie fáze 1 u pacientů s MDS (n = 14, 15 mg/m² x 3 hodiny 1x za 8 hodin x 3 dny).

Starší osoby

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika decitabinu není závislá na věku (hodnocené rozmezí 40 až 87 let; medián 70 let).

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická analýza decitabinu prokázala, že po zohlednění velikosti těla není žádný rozdíl mezi farmakokinetickými parametry decitabinu u pediatrických pacientů s akutní myeloidní leukemií a dospělými s akutní myeloidní leukemií nebo myelodysplastickým syndromem.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza neukázala klinicky významné rozdíly mezi muži a ženami.

Rasa

Většina hodnocených pacientů byli běloši. Populační farmakokinetická analýza decitabinu však naznačuje, že rasa nemá na expozici decitabinu pozorovatelný vliv.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika decitabinu nebyla u pacientů s poruchou funkce jater formálně hodnocena. Výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka a *in vitro* experimentů citovaných výše ukazují, že na

biotransformaci decitabinu se pravděpodobně nepodílí enzymy CYP. Omezené údaje z farmakokinetiky v populaci navíc neukazují na žádné významné závislosti PK parametrů na koncentraci celkového bilirubinu, přestože hodnoty celkového bilirubinu se dost lišily. Expozice decitabinu tedy u pacientů s poruchou funkce jater není pravděpodobně ovlivněna.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika decitabinu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin formálně hodnocena. Populační farmakokinetická analýza omezených údajů o decitabinu nenaznačuje žádné závislosti PK parametrů na normalizované clearance kreatininu, indikátoru funkce ledvin. Expozice decitabinu tedy u pacientů s poruchou funkce ledvin není pravděpodobně ovlivněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S decitabinem nebyly provedeny formální studie kancerogenity. Podklady z literatury naznačují, že decitabin má kancerogenní potenciál. Dostupné údaje z *in vitro* a *in vivo* studií dostatečně prokazují, že decitabin má genotoxický potenciál. Údaje z literatury také ukazují, že decitabin má nežádoucí účinky na všechny aspekty reprodukčního cyklu, včetně fertility, embryofetálního vývoje a postnatálního vývoje. Studie toxicity ve více cyklech s opakovanou dávkou u potkanů a králíků ukazují, že primární toxicitou byla myelosuprese, včetně účinků na kostní dřev, která byla po ukončení léčby reverzibilní. Byla pozorována také gastrointestinální toxicita a u samců testikulární atrofie, která se během naplánovaného regeneračního období nezlepšila. Decitabin podaný novorozeným/mladým potkanům vykázal srovnatelný profil celkové toxicity jako u starších potkanů. Při léčbě novorozených/mladých potkanů dávkami vyvolávajícími myeloupresi nebyly neurobehaviorální vývoj a reprodukční kapacita ovlivněny. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan draselný (E 340)

Hydroxid sodný (E 524)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Během 15 minut po rekonstituci je nutno dále zředit koncentrát (v 10 ml sterilní vody pro injekci) studeným (2 °C – 8 °C) infuzním roztokem. Takto připravený zředěný roztok pro intravenózní infuzi lze před podáním uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C maximálně 3 hodiny a poté až 1 hodinu při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit během výše uvedeného období. Dodržení doporučené doby uchování a ujištění se, že k rekonstituci došlo za aseptických podmínek, je v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml čirá bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s odtrhovacím plastovým krytem obsahující 50 mg decitabinu.

Obsah balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Je nutno se vyvarovat styku kůže s roztokem a používat ochranné rukavice. Je nutno přijmout standardní postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky.

Postup rekonstituce

Prášek se rekonstruuje asepticky 10 ml vody pro injekci. Po rekonstituci obsahuje jeden ml přibližně 5 mg decitabinu a má pH 6,7 až 7,3. Během 15 minut po rekonstituci je nutno roztok dále zředit studeným infuzním roztokem (roztokem chloridu sodného 9 mg/ml [0,9%] nebo 5% roztokem glukózy na injekci) na výslednou koncentraci 0,15 až 1,0 mg/ml. Doba použitelnosti a podmínky uchovávání po rekonstituci viz bod 6.3.

Pro infuzi přípravku Dacogen se nesmí použít stejný intravenózní vstup/port jako pro další léčivé přípravky.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je pouze k jednorázovému užití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/792/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2012
Datum posledního prodloužení: 22. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dacogen 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
decitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje decitabinum 50 mg.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту decitabinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrogenfosforečnan draselný (E 340), hydroxid sodný (E 524) a kyselina chlorovodíková
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze pro jednorázové použití.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřená injekční lahvička: Neuchovávejte nad 25 °C.

Doba použitelnosti rekonstituovaného a naředěného přípravku viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/792/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Dacogen 50 mg prášek pro infuzi
decitabinum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Dacogen 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok decitabinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Dacogen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dacogen používat
3. Jak se Dacogen používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Dacogen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Dacogen a k čemu se používá

Co je Dacogen

Dacogen je léčivý přípravek k léčbě nádorů. Obsahuje léčivou látku „decitabin“.

K čemu se Dacogen používá

Dacogen se používá k léčbě nádoru, který se nazývá „akutní myeloidní leukemie“ neboli „AML“. Je to druh nádoru, který postihuje Vaše krvinky. Dacogen dostanete v případě první diagnózy AML. Je určen pouze pro dospělé.

Jak Dacogen účinkuje

Dacogen brání nádorovým buňkám v jejich růstu. Také tyto buňky zabíjí.

Máte-li jakékoli otázky k tomu, jak Dacogen účinkuje nebo proč Vám byl tento léčivý přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Dacogen používat

Nepoužívejte Dacogen

- jestliže jste alergický(á) na decitabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud kojíte.

Nejste-li si jistý(á), zda se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se před používáním přípravku Dacogen s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dacogen se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou pokud máte

- nízký počet krevních destiček, červených krvinek nebo bílých krvinek,
- infekci,

- onemocnění jater,
- závažnou poruchu funkce ledvin,
- onemocnění srdce.

Pokud si nejste jistý(á), že se Vás cokoli z výše uvedeného týká, poraďte se před používáním přípravku Dacogen s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dacogen může způsobit závažnou imunitní reakci zvanou “diferenční syndrom” (viz bod 4 “Možné nežádoucí účinky”).

Vyšetření a kontroly

Před zahájením léčby přípravkem Dacogen a na začátku každého léčebného cyklu podstoupíte vyšetření krve. Toto vyšetření zjišťuje:

- zda máte dostatek krvinek a
- zda Vaše játra a ledviny pracují správně.

Proberte se svým lékařem, co znamenají výsledky Vašich krevních testů.

Děti a dospívající

Dacogen není určen k používání u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a Dacogen

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zahrnuje to také léčivé přípravky vydávané bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky. Je to proto, že Dacogen může ovlivnit způsob, jakým některé jiné léčivé přípravky působí. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak působí Dacogen.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Nepoužívejte Dacogen, pokud jste těhotná, protože to může uškodit Vašemu dítěti. Pokud můžete otěhotnět, lékař Vás před zahájením léčby přípravkem Dacogen požádá o provedení těhotenského testu. Otěhotníte-li během používání přípravku Dacogen, okamžitě to oznamte svému lékaři.
- Nekojte, pokud používáte Dacogen. Je to proto, že není známo, zda se tento přípravek vylučuje do mateřského mléka.

Mužská a ženská plodnost a antikoncepce

- Během používání přípravku Dacogen by muži neměli počít dítě.
- Muži musejí během používání přípravku a po 3 měsíce od ukončení jeho používání používat účinnou antikoncepční metodu.
- Přejete-li si před zahájením léčby uchovat sperma, poraďte se s lékařem.
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu.
- Přejete-li si před zahájením léčby zmrazit vajíčka, poraďte se s lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Dacogen se můžete cítit unavený(á) nebo slabý(á). Dojde-li k tomu, neřidte dopravní prostředky nebo nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje.

Dacogen obsahuje draslík a sodík

- Tento léčivý přípravek obsahuje 0,5 mmol draslíku v jedné injekční lahvičce. Po přípravě léčivo rekonstituci a naředění roztoku na intravenózní infuzi obsahuje tento léčivý přípravek méně než 1 mmol draslíku v dávce, tj. v podstatě je “bez draslíku”.
- Tento léčivý přípravek obsahuje 0,29 mmol (6,67 mg) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. Po přípravě léčivo obsahuje 13,8 – 138 mg 0,6 – 6 mmol sodíku

v dávce, což odpovídá 0,7 – 7% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Pokud jste na dietě s nízkým obsahem soli, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se Dacogen používá

Dacogen Vám bude podán lékařem nebo zdravotní sestrou, kteří jsou školeni v podávání tohoto přípravku.

Kolik se používá

- Dávku přípravku Dacogen stanoví lékař. Závisí na Vaší výšce a tělesné hmotnosti (ploše povrchu těla).
- Dávka je 20 mg/m² plochy povrchu těla.
- Dacogen budete dostávat po dobu 5 dnů každý den, poté budete 3 týdny bez tohoto léčivého přípravku. To se nazývá „léčebný cyklus“ a opakuje se každé 4 týdny. Obvykle proděláte nejméně 4 léčebné cykly.
- Na základě Vaší odpovědi na léčbu může lékař odložit dávku a změnit celkový počet cyklů.

Jak se Dacogen podává

Roztok se podává do žíly (jako infuze). Bude to trvat jednu hodinu.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Dacogen, než mělo být

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Pokud Vám bude podáno příliš velké množství (nadměrná dávka), což je nepravděpodobné, bude Vás lékař sledovat, zda Vás nepostihly nežádoucí účinky, aby je podle toho mohl léčit.

Pokud se zapomenete dostavit k podání přípravku Dacogen

Jestliže se zapomenete dostavit, domluvte si co nejdříve náhradní termín. Aby tento přípravek byl co nejúčinnější, je třeba dodržovat harmonogram dávkování.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne cokoli z dále uvedených závažných nežádoucích účinků, okamžitě to oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře:

- Horečka: může být příznakem infekce způsobené nízkou hladinou bílých krvinek (velmi častá).
- Bolest na hrudi nebo dušnost (s horečkou a kašlem nebo bez nich): to může být příznakem infekce plic zvané „pneumonie“ (velmi časté) nebo zánětu plic (intersticiální plicní onemocnění [s neznámou četností výskytu]) nebo kardiomyopatie (onemocnění srdce [méně časté]), která může být doprovázena otokem kotníků, rukou, nohou a chodidel.
- Krvácení: včetně krve ve stolici. To může být známkou krvácení do žaludku nebo střeva (časté).
- Obtížná pohyblivost, problémy s mluvením, rozuměním nebo viděním, náhlá těžká bolest hlavy, křeče (epileptické), necitlivost nebo slabost kterékoli části těla. Toto mohou být příznaky krvácení do hlavy (časté).
- Obtíže s dýcháním, otok rtů, svědění nebo vyrážka: může se jednat o alergickou reakci (reakci přecitlivělosti) (časté).
- Závažná imunitní reakce (diferenční syndrom), která může způsobit horečku, kašel, potíže s dýcháním, vyrážku, snížené množství moči, hypotenzi (nízký krevní tlak), otoky rukou nebo nohou a rychlý přírůstek tělesné motnosti (není známo).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli závažný nežádoucí účinek uvedený výše, okamžitě to oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře:

Další nežádoucí účinky přípravku Dacogen zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce močových cest;
- jiné infekce na jakékoli části těla způsobené bakteriemi, viry nebo plísněmi;
- krvácení nebo snadná tvorba modřin – může jít o známky poklesu počtu krevních destiček (trombocytopenie);
- pocit únavy nebo bledost – může jít o známky poklesu počtu červených krvinek (anemie);
- vysoká hladina cukru v krvi;
- bolest hlavy;
- krvácení z nosu;
- průjem;
- zvracení;
- pocit na zvracení;
- horečka;
- abnormální jaterní funkce.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce krve způsobená bakteriemi - může jít o známky poklesu počtu bílých krvinek;
- bolavý nos, rýma, bolest nosních dutin;
- vředy v ústech nebo na jazyku;
- vysoké hladiny bilirubinu v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pokles počtu červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie);
- onemocnění srdečního svalu
- červené vyvýšené bolestivé skvrny na kůži, horečka, zvýšení počtu bílých krvinek - může jít o známky „akutní febrilní neutrofilní dermatózy“ nebo „Sweetova syndromu“.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- infekce střeva (zánět tenkého a tlustého střeva, zánět tlustého střeva a zánět slepého střeva), které jsou provázeny bolestí břicha, nadýmáním nebo průjemem. Zánět tenkého a tlustého střeva může vést k septickým komplikacím a být spojen s úmrtím.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Dacogen uchovávat

- Za uchovávání přípravku Dacogen je odpovědný lékař, zdravotní sestra nebo lékárník.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za Použitelné do/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
- Po rekonstituci je nutno koncentrát do 15 minut dále zředit za použití studeného infuzního roztoku. Takto připravený zředěný roztok lze před podáním uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C maximálně 3 hodiny a poté až 1 hodinu při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

- Za správnou likvidaci jakéhokoli nepoužitého přípravku Dacogen jsou odpovědní lékař, zdravotní sestra nebo lékárník.

6. Obsah balení a další informace

Co Dacogen obsahuje

- Léčivou látkou je decitabinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje decitabinum 50 mg. Po rekonstituci za použití 10 ml vody pro injekci obsahuje jeden ml koncentráту 5 mg decitabinu.
- Dalšími složkami jsou dihydrogenfosforečnan sodný (E 340), hydroxid sodný (E 254) a kyselina chlorovodíková (na úpravu pH). Viz bod 2.

Jak Dacogen vypadá a co obsahuje toto balení

Dacogen bílý až téměř bílý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Dodává se ve 20 ml skleněné injekční lahvičce obsahující 50 mg decitabinu. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

1. REKONSTITUCE

Je nutno se vyvarovat styku kůže s roztokem a používat ochranné rukavice. Je nutno přijmout standardní postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky.

Prášek se rekonstituuje asepticky 10 ml vody pro na injekci. Po rekonstituci obsahuje jeden ml přibližně 5 mg decitabinu a má pH 6,7 až 7,3. Během 15 minut po rekonstituci je nutno roztok dále

zředit studeným (2 °C - 8 °C) infuzním roztokem (roztokem chloridu sodného 9 mg/ml [0,9%] nebo 5% roztokem glukózy na injekci) na výslednou koncentraci 0,15 až 1,0 mg/ml.
Doba použitelnosti a podmínky uchování po rekonstituci viz bod 5 příbalové informace.

2. PODÁNÍ

Rekonstituovaný roztok se podává infuzí po dobu 1 hodiny.

3. LIKVIDACE

Injekční lahvička je na jednorázové použití a jakýkoli zbylý roztok je nutno zlikvidovat.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.