

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Dacogen 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 50 mg decitabina.

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, jedan ml koncentrata sadrži 5 mg decitabina.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,29 mmola natrija (E524).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za infuziju).

Liofilizirani prašak bijele do gotovo bijele boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Dacogen je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena Dacogena mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova.

#### Doziranje

U jednom ciklusu liječenja, Dacogen se primjenjuje u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata, doza se ponavlja svaki dan tijekom 5 uzastopnih dana (tj. ukupno 5 doza u jednom ciklusu liječenja). Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 20 mg/m<sup>2</sup>, a ukupna doza u jednom ciklusu liječenja ne smije prelaziti 100 mg/m<sup>2</sup>. Ako se doza propusti, liječenje treba nastaviti što je prije moguće. Ciklus liječenja treba ponavljati svaka 4 tjedna, ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika i opaženoj toksičnosti. Preporučuje se bolesnike liječiti s najmanje 4 ciklusa; međutim, za postizanje potpune ili djelomične remisije može biti potrebno više od 4 ciklusa. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik ima odgovor, nastavlja imati korist od liječenja ili je bolest stabilna, tj. u odsutnosti očite progresije bolesti.

Ako se nakon 4 ciklusa bolesnikove hematološke vrijednosti (npr. broj trombocita ili apsolutni broj neutrofila) nisu vratile na razine prije liječenja ili ako dođe do progresije bolesti (porast broja perifernih blasta ili pogoršanje broja blasta u koštanoj srži), može se smatrati da bolesnik nije odgovorio na liječenje i potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti umjesto lijeka Dacogen.

Premedikacija za sprječavanje mučnine i povraćanja ne preporučuje se kao standardni postupak, ali može biti primijenjena ako je potrebno.

### *Liječenje mijelosupresije i povezanih komplikacija*

Mijelosupresija i štetni događaji povezani s mijelosupresijom (trombocitopenija, anemija, neutropenija i febrilna neutropenija), česti su i kod liječenih i kod neličenih bolesnika s AML. Komplikacije mijelosupresije uključuju infekcije i krvarenje. Liječenje se može odgoditi prema odluci nadležnog liječnika, ako bolesnik ima komplikacije vezane uz mijelosupresiju, poput niže opisanih:

- febrilna neutropenija (temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  i apsolutni broj neutrofila  $< 1000/\mu\text{l}$ )
- aktivna virusna, bakterijska ili gljivična infekcija (tj. koja zahtijeva liječenje intravenskim antiinfektivnim lijekovima ili opsežnu potpurnu skrb)
- hemoragija (gastrointestinalna, genito-urinarna, pulmonalna uz broj trombocita  $< 25\ 000/\mu\text{l}$  ili hemoragija u bilo kojem dijelu središnjeg živčanog sustava).

Liječenje Dacogenom može se nastaviti kada nastupi poboljšanje tih stanja ili kada se ona stabiliziraju odgovarajućim liječenjem (antiinfektivna terapija, transfuzije ili čimbenici rasta).

U kliničkim je ispitivanjima, za otprilike trećinu bolesnika koji primaju Dacogen, bila potrebna odgoda doze. Ne preporučuje se smanjenje doze.

### *Pedijatrijska populacija*

Dacogen se ne smije koristiti u djece s AML u dobi  $< 18$  godina, jer djelotvornost nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije procijenjena. Ako nastupi pogoršanje funkcije jetre, bolesnika treba pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije procijenjena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Način primjene

Dacogen se primjenjuje intravenskom infuzijom. Centralni venski kateter nije potreban.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na decitabin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6)

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Mijelosupresija

Mijelosupresija i komplikacije mijelosupresije, uključujući infekcije i krvarenja koji se javljaju u bolesnika s akutnom mijeloidnom leukemijom, mogu se pogoršati uz liječenje Dacogenom. Stoga u bolesnika postoji veći rizik za pojavu ozbiljnih infekcija (uzrokovanih bilo kojim patogenom, poput bakterija, gljivica ili virusa) s potencijalno smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi pojave znakova i simptoma infekcije i što prije liječiti.

U kliničkim ispitivanjima, većina bolesnika imala je početnu mijelosupresiju stupnja 3/4. U bolesnika s početnim nepravilnostima stupnja 2, uočeno je pogoršanje mijelosupresije u većine bolesnika i to mnogo češće nego u bolesnika s početnim nepravilnostima stupnja 1 ili 0. Mijelosupresija uzrokovana Dacogenom je reverzibilna. Redovito treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku i broj trombocita, prema kliničkim indikacijama i prije svakog ciklusa liječenja. Pri pojavi mijelosupresije ili povezanih

komplikacija, liječenje Dacogenom može se prekinuti i/ili se mogu uvesti potporne mjere (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

U bolesnika koji primaju decitabin bili su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infektivne etiologije. Mora se provesti pažljiva procjena u bolesnika s akutnim nastupom ili neobjašnjivim pogoršanjem plućnih simptoma kako bi se isključila IBP. Ukoliko se IBP potvrdi, mora se započeti s prikladnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

#### Oštećenje funkcije jetre

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Kad se Dacogen primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i u bolesnika kod kojih se razvijaju znakovi ili simptomi oštećenja funkcije jetre potrebno je postupati s oprezom. Prije započinjanja liječenja i prije svakog ciklusa liječenja, te ako je klinički indicirano, potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Kad se Dacogen primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] < 30 ml/min) potrebno je postupati s oprezom. Prije započinjanja liječenja i prije svakog ciklusa liječenja, te ako je klinički indicirano, potrebno je napraviti pretrage funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

#### Bolest srca

Bolesnici koji su u anamnezi imali teško kongestivno zatajenje srca ili klinički nestabilnu bolest srca, isključeni su iz kliničkih ispitivanja, stoga sigurnost primjene i djelotvornost Dacogena u tih bolesnika nije ustanovljena. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije sa srčanom dekompenzacijom, koja je u nekim slučajevima bila reverzibilna nakon prekida liječenja, smanjenja doze ili korektivnog liječenja. Bolesnike, naročito one s bolesti srca u anamnezi, potrebno je pratiti na znakove i simptome zatajenja srca.

#### Sindrom diferencijacije

Slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoatne kiseline) bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali decitabin. Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Pri prvoj pojavi simptoma ili znakova koji ukazuju na sindrom diferencijacije treba se uzeti u obzir liječenje s visokim dozama i.v. kortikosteroida i hemodinamski nadzor. Privremeni prestanak primjene lijeka Dacogen treba se uzeti u obzir dok se ne povuku simptomi, a ako se lijek ponovno primjenjuje, savjetuje se oprez.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 0,5 mmola kalija u jednoj bočici. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopine za intravensku infuziju, lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži 0,29 mmola (6,67 mg) natrija u jednoj bočici. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopine za intravensku infuziju, lijek sadrži između 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmola) natrija po dozi (ovisno o vrsti infuzijske otopine za razrjeđivanje), što odgovara 0,7-7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija lijekova s decitabinom.

Postoji mogućnost interakcija lijeka s drugim tvarima koje također aktivira sekvencijska fosforilacija (putem intracelularnih aktivnosti fosfokinaze) i/ili koje metaboliziraju enzimi koji sudjeluju u deaktivaciji decitabina (npr. citidin deaminaza). Stoga je potreban oprez ako se ove djelatne tvari kombiniraju s decitabinom.

#### Utjecaj istodobno primjenjivanih lijekova na decitabin

Ne očekuju se metaboličke interakcije posredovane citokromom (CYP) 450 jer metabolizam decitabina nije posredovan tim sustavom nego putem oksidativne deaminacije.

#### Utjecaj decitabina na istodobno primjenjivane lijekove

S obzirom na nisko vezanje na proteine plazme (< 1%) *in vitro*, nije vjerojatno da će decitabin istisnuti istodobno primjenjivane lijekove s njihovih mjesta vezanja na proteine plazme. Decitabin se pokazao kao slabi inhibitor transporta posredovanog P-glikoproteinom (P-gp) *in vitro*, stoga se ne očekuje da će utjecati na P-gp posredovani transport istovremeno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 5.2).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Radi genotoksičnog potencijala decitabina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i izbjegavati trudnoću tijekom liječenja Dacogenom i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Muškarci trebaju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju Dacogen te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

Primjena decitabina uz hormonske kontraceptive nije ispitana.

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Dacogena u trudnica. Ispitivanja su pokazala da je decitabin teratogen u štakora i miševa (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Na temelju rezultata ispitivanja provedenih na životinjama i mehanizma djelovanja, Dacogen se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja sve žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću. Ako se Dacogen primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, bolesnicu treba informirati o potencijalnoj opasnosti za fetus.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se decitabin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dacogen je kontraindiciran u razdoblju dojenja; stoga, ako je potrebno liječenje ovim lijekom, dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nema podataka o učinku decitabina na plodnost u ljudi. U nekliničkim ispitivanjima na životinjama, decitabin je utjecao na plodnost mužjaka te je pokazao mutagena svojstva. Zbog moguće neplodnosti kao posljedice liječenja Dacogenom, muškarci bi trebali potražiti savjet za pohranu sperme, a žene reproduktivne dobi trebale bi se posavjetovati o zamrzavanju jajnih stanica prije početka liječenja.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Dacogen umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da bi za vrijeme liječenja mogli imati nuspojave kao što je anemija. Stoga treba preporučiti oprez pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti primjene

Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 35\%$ ) bile su pireksija, anemija i trombocitopenija.

Najčešće nuspojave stupnja 3/4 ( $\geq 20\%$ ) uključivale su pneumoniju, trombocitopeniju, neutropeniju, febrilnu neutropeniju i anemiju.

U kliničkim ispitivanjima 30% bolesnika liječenih Dacogenom i 25% bolesnika liječenih u usporednoj skupini imalo je štetne događaje sa smrtnim ishodom tijekom liječenja ili unutar 30 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka.

U skupini koja je liječena Dacogenom, prekid liječenja radi štetnih događaja je bio češći u žena nego u muškaraca (43% naspram 32%).

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u 293 bolesnika s AML liječenih Dacogenom sažeto su navedene u tablici 1. Tablica pokazuje podatke dobivene u kliničkim ispitivanjima AML i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave utvrđene uz Dacogen**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojava	Učestalost	
			Svi stupnjevi <sup>a</sup> (%)	Stupnjevi 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	pneumonija*	24	20
		infekcija mokraćnog sustava*	15	7
		Sve druge infekcije (virusne, bakterijske, gljivične)*, b, c, d	63	39
	Često	septički šok*	6	4
		sepsa*	9	8
		sinusitis	3	1
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	sindrom diferencijacije	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	febrilna neutropenija*	34	32
		neutropenija*	32	30
		trombocitopenija*, e	41	38
		anemija	38	31
		leukopenija	20	18
	Manje često	pancitopenija*	< 1	< 1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost uključujući anafilaktičku reakciju <sup>f</sup>	1	< 1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	hiperglikemija	13	3
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja	16	1
Srčani poremećaji	Manje često	kardiomiopatija	< 1	< 1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	epistaksa	14	2
	Nepoznato	intersticijska bolest pluća	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	dijareja	31	2
		povraćanje	18	1

		mučnina	33	< 1
	Često	stomatitis	7	1
	Nepoznato	enterokolitis, uključujući neutropenijski kolitis, upala slijepog crijeva*	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	poremećaj funkcije jetre	11	3
	Često	hiperbilirubinemija <sup>g</sup>	5	< 1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	akutna febrilna neutrofilna dermataza (Sweetov sindrom)	< 1	NP
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija	48	9

<sup>a</sup> Najteži stupanj prema zajedničkim terminološkim kriterijima nuspojava američkog Nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute).

<sup>b</sup> Isključujući pneumoniju, infekciju mokraćnog sustava, sepsu, septički šok i sinusitis.

<sup>c</sup> Najčešće prijavljene "ostale infekcije" u ispitivanju DACO-016 bile su: oralni herpes, oralna kandidijaza, faringitis, infekcije gornjih dišnih puteva, celulitis, bronhitis, nazofaringitis.

<sup>d</sup> Uključuje infektivni enterokolitis.

<sup>e</sup> Uključuje hemoragiju povezanu s trombocitopenijom, uključujući smrtne slučajeve.

<sup>f</sup> Uključuje standardne izraze: preosjetljivost, preosjetljivost na lijek, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija, anafilaktoidni šok.

<sup>g</sup> U kliničkim ispitivanjima AML-a i mijelodisplastičnog sindroma (MDS), učestalost prijavljivanja hiperbilirubinemije iznosila je 11% za sve stupnjeve te 2% za stupnjeve 3-4.

\* Uključuje događaje sa smrtnim ishodom.

NP = nije primjenjivo

## Opis izabranih nuspojava

### *Hematološke nuspojave*

Najčešće opisane hematološke nuspojave vezane uz liječenje Dacogenom uključuju febrilnu neutropeniju, trombocitopeniju, neutropeniju, anemiju i leukopeniju.

Ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, od kojih su neke dovele do smrtnog ishoda, kao što su hemoragija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (2%) i gastrointestinalna (GI) hemoragija (2%), u kontekstu teške trombocitopenije prijavljene su u bolesnika koji su primali decitabin.

Hematološke nuspojave treba rješavati rutinskim nadzorom kompletne krvne slike i ranom primjenom potpornog liječenja prema potrebi. Potporna liječenja uključuju profilaktičku primjenu antibiotika i/ili potporu s čimbenikom rasta (npr. G-CSF) za neutropeniju te transfuzije za anemiju ili trombocitopeniju, prema smjernicama ustanove. Za situacije u kojima treba odgoditi primjenu decitabina, vidjeti dio 4.2.

### *Nuspojave infekcije i infestacije*

Ozbiljne nuspojave povezane s infekcijom, s potencijalno smrtnim ishodom, kao što su septički šok, sepsa, pneumonija i druge infekcije (virusna, bakterijska, gljivična) bile su prijavljene u bolesnika koji su primali decitabin.

### *Gastrointestinalni poremećaji*

Tijekom liječenja decitabinom bili su prijavljeni enterokolitis, uključujući neutropenijski kolitis i upala slijepog crijeva. Enterokolitis može dovesti do septičkih komplikacija i može biti povezan sa smrtnim ishodom.

### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

U bolesnika koji primaju decitabin bili su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infektivne etiologije.

### *Sindrom diferencijacije*

Slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoatne kiseline) bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali decitabin. Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod, a simptomi i klinički nalazi uključuju respiratorni distres, plućne infiltrate, vrućicu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo dobivanje na težini, pleuralne izljeve, perikardijalne izljeve, hipotenziju i bubrežnu disfunkciju. Sindrom diferencijacije može se javiti s ili bez istovremene leukocitoze. Također se mogu javiti sindrom kapilarnog curenja i koagulopatija (vidjeti dio 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnosna procjena u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ograničenim podacima o sigurnosti iz ispitivanja faze I/II u kojem se procjenjivala farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost lijeka Dacogen u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 14 godina) s relapsnim ili refraktornim AML (n = 17) (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskom ispitivanju nije zabilježen novi sigurnosni signal.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Nema direktnog iskustva s predoziranjem u ljudi ni specifičnog antidota. Međutim, raniji podaci iz kliničkih ispitivanja objavljenih u literaturi za doze koje su više od 20 puta veće od sadašnjih terapijskih doza, navode povećanu mijelosupresiju uključujući produljenu neutropeniju i trombocitopeniju. Toksičnost se može manifestirati kao egzacerbacije nuspojave, prvenstveno mijelosupresije. Liječenje predoziranja treba biti potpuno.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, antimetaboliti, analozi pirimidina; ATK oznaka: L01BC08

### Mehanizam djelovanja

Decitabin (5-aza-2'-deoksicitidin) je analog citidin deksinukleozida koji selektivno inhibira DNA metiltransferaze u niskim dozama, rezultirajući hipometilacijom genskog promotora koja za posljedicu može imati reaktivaciju tumor supresorskih gena, indukciju stanične diferencijacije ili starenje stanica nakon čega slijedi programirana smrt stanica.

### Kliničko iskustvo

Uporaba Dacogena ispitivana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze III (DACO-016) u ispitanika s novo dijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom akutnom mijeloidnom leukemijom prema SZO klasifikaciji. Dacogen (n = 242) je uspoređivan s izabranim liječenjem (engl. treatment choice, TC, n = 243) prema izboru bolesnika uz savjet liječnika, a uključivalo je ili samo potpurnu skrb (n = 28, 11,5%) ili 20 mg/m<sup>2</sup> supkutano primijenjenog citarabina jedanput na dan tijekom 10 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna (n = 215; 88,5%). Dacogen se primjenjivao intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata, 20 mg/m<sup>2</sup> jedanput dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna.

Ispitanici koje se smatralo kandidatima za standardnu indukcijsku kemoterapiju nisu bili uključeni u ispitivanje kao što pokazuju sljedeće karakteristike prije početka liječenja. Medijan dobi populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. intent to treat, ITT) bio je 73 godine (raspon od 64 do 91 godine). Trideset i šest posto ispitanika imalo je citogenetski nalaz nepovoljne prognoze prije početka liječenja. Ostali ispitanici imali su citogenetski nalaz intermedijarne prognoze. Bolesnici s povoljnijim

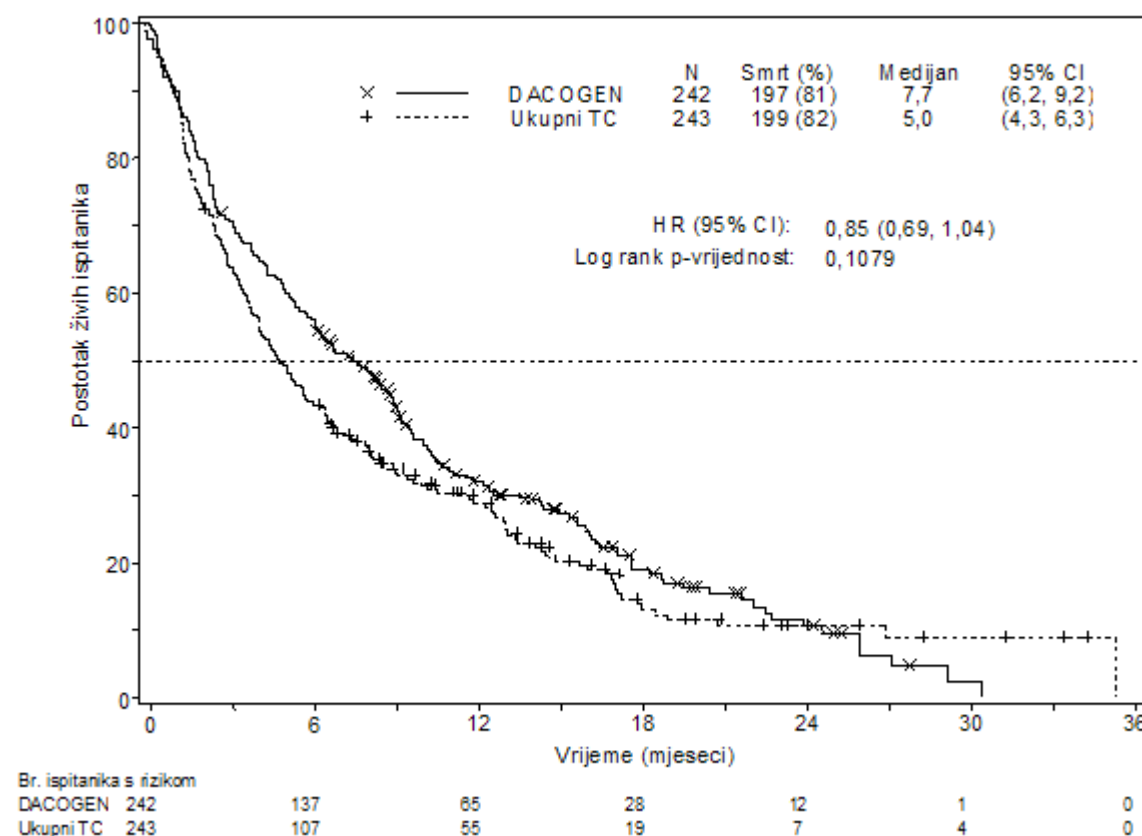


citogenetskim nalazom nisu bili uključeni u ispitivanje. Dvadeset i pet posto ispitanika imalo je ECOG funkcionalno stanje  $\geq 2$ . Osamdeset i jedan posto ispitanika imalo je značajne komorbiditete (npr. infekcija, oštećenje funkcije srca, oštećenje funkcije pluća). Broj bolesnika liječenih Dacogenom prema rasnoj pripadnosti bio je 209 (86,4%) bijelaca i 33 (13,6%) azijata.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bilo je sveukupno preživljenje. Mjera sekundarnog ishoda bila je stopa potpune remisije procijenjena pregledom od strane nezavisnih stručnjaka. Mjere tercijarnih ishoda bili su preživljenje bez progresije bolesti i preživljenje bez pojave događaja.

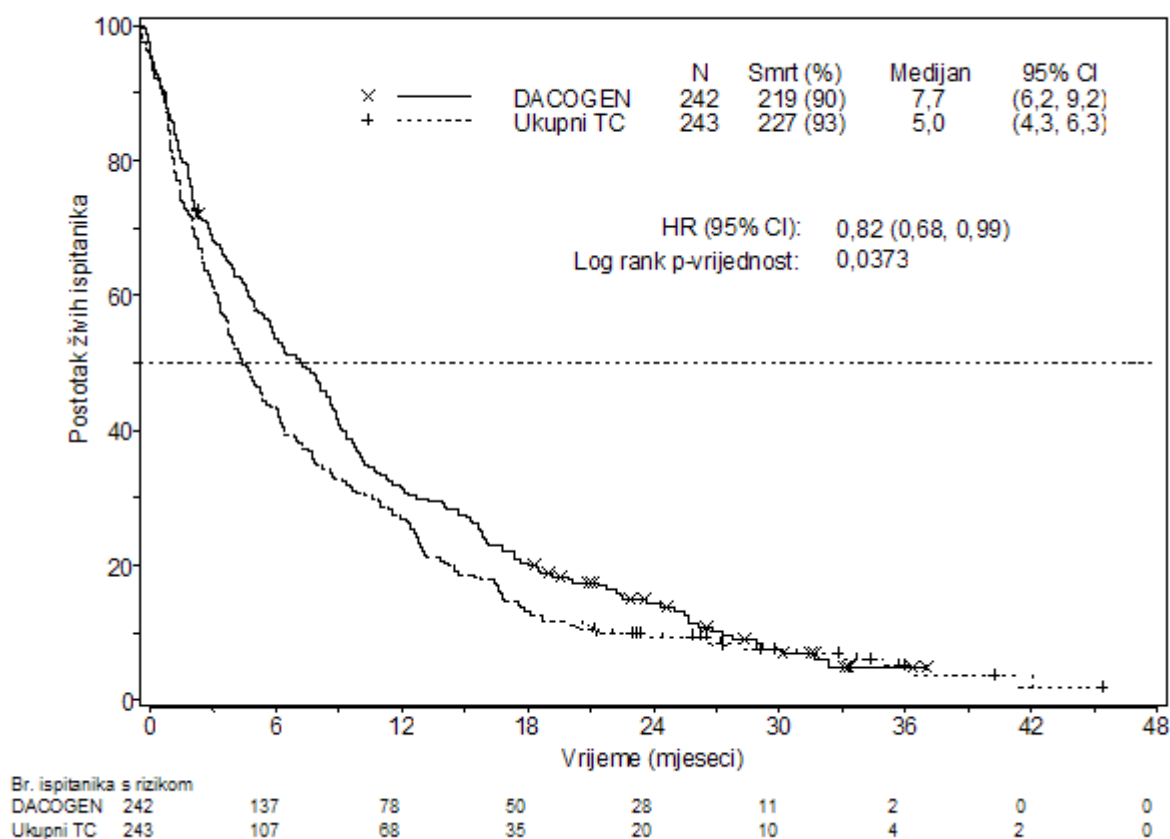
Medijan ukupnog preživljenja u ITT populaciji bio je 7,7 mjeseci u ispitanika liječenih Dacogenom u usporedbi s 5,0 mjeseci kod ispitanika u skupini s izborom liječenja (TC) (omjer hazarda 0,85; 95% CI: 0,69; 1,04,  $p = 0,1079$ ). Razlika nije dosegla statističku značajnost, međutim, postojao je trend poboljšanja preživljenja uz 15% manji rizik od smrti u ispitanika u skupini koja je primala Dacogen (slika 1). Kada je cenzurirana buduća terapija koja bi potencijalno promijenila tijek bolesti (tj. indukcijska kemoterapija ili hipometilirajući lijek) analiza sveukupnog preživljenja pokazala je 20% manji rizik od smrti u ispitanika iz skupine koja je primala Dacogen [omjer hazarda (HR) = 0,80, (95% CI: 0,64; 0,99),  $p$ -vrijednost = 0,0437].

**Slika 1. Sveukupno preživljenje (ITT populacija)**



U analizi razrađenih podataka preživljenja s dodanom 1 godinom, učinak Dacogena na sveukupno preživljenje pokazao je kliničko poboljšanje u usporedbi sa skupinom s izborom liječenja (TC) (7,7 mjeseci u usporedbi s 5,0 mjeseci, omjer hazarda (HR) = 0,82, 95% CI: 0,68; 0,99, nominalna  $p$ -vrijednost = 0,0373, slika 2).

Slika 2. Analiza razrađenih podataka sveukupnog preživljenja (ITT populacija)



Na temelju početne analize u ITT populaciji, statistički značajna razlika u stopi potpune remisije (CR + CRp) postignuta je u prilog ispitanika iz skupine koja je primala Dacogen, 17,8% (43/242) u usporedbi s TC skupinom, 7,8% (19/243); razlika liječenja 9,9% (95% CI: 4,07; 15,83),  $p = 0,0011$ . Medijan vremena do najboljeg odgovora u bolesnika koji su postigli CR ili CRp iznosio je 4,3 mjeseca, a medijan trajanja najboljeg odgovora u tih bolesnika iznosio je 8,3 mjeseca. Preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno dulje u ispitanika iz skupine koja je primala Dacogen, 3,7 mjeseci (95% CI: 2,7; 4,6) u usporedbi s ispitanicima u TC skupini, 2,1 mjesec (95% CI: 1,9; 3,1); omjer hazarda 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91),  $p = 0,0031$ . Ti rezultati kao i druge mjere ishoda ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Ostali mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju DACO-016 (populacija s namjerom liječenja, eng. ITT populacija)

Ishodi	Dacogen n = 242	TC (kombinirana skupina) n = 243	p-vrijednost
CR + CRp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) <sup>b</sup>		
CR	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
EFS <sup>a</sup>	3,5 (2,5; 4,1) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 2,8) <sup>b</sup>	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) <sup>b</sup>		
PFS <sup>a</sup>	3,7 (2,7; 4,6) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 3,1) <sup>b</sup>	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91) <sup>b</sup>		

CR = potpuna remisija; CRp = potpuna remisija s nepotpunim oporavkom trombocita EFS = preživljenje bez događaja, PFS = preživljenje bez progresije bolesti, OR = omjer izgleda (vjerojatnosti), HR = omjer hazarda

- = ne može se procijeniti

<sup>a</sup> navedeno kao medijan mjeseci

<sup>b</sup> 95% intervali pouzdanosti

Stope ukupnog preživljenja i potpune remisije u unaprijed određenim podskupinama s obzirom na bolest (tj. citogenetski rizik, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] zbroj, dob, tip akutne mijeloične leukemije i broj blasta u koštanoj srži prije početka liječenja) bili su u skladu s rezultatima za sveukupnu populaciju ispitivanja.

Primjena Dacogena kao početne terapije bila je također ispitivana u otvorenom ispitivanju faze II (DACO-017) provedenom na jednoj skupini od 55 ispitanika > 60 godina s akutnom mijeloičnom leukemijom prema SZO klasifikaciji. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je stopa potpune remisije (CR) procijenjena od strane nezavisnih stručnjaka. Mjera sekundarnog ishoda ispitivanja bilo je sveukupno preživljenje. Dacogen je primijenjen kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sata, 20 mg/m<sup>2</sup> jedanput dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna. U ITT analizi, CR stopa od 23,6% (95% CI: 13,2; 37) opažena je u 13/55 ispitanika liječenih Dacogenom. Medijan vremena do potpune remisije bilo je 4,1 mjesec, a medijan trajanja potpune remisije bilo je 18,2 mjeseca. Medijan sveukupnog preživljenja u ITT populaciji iznosio je 7,6 mjeseci (95% CI: 5,7; 11,5).

Djelotvornost i sigurnost primjene Dacogena nisu procjenjivane u bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom ili leukemijom u središnjem živčanom sustavu.

#### Pedijatrijska populacija

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze I/II, procijenilo je sigurnost i djelotvornost lijeka Dacogen u sekvencijskoj primjeni s citarabinom u djece u dobi od 1 mjesec do < 18 godina s relapsnom ili refraktornom AML. Bilo je uključeno ukupno 17 ispitanika koji su u ovom ispitivanju primili 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Dacogen, od kojih je 9 ispitanika primilo 1 g/m<sup>2</sup> citarabina, a 8 ispitanika je primilo citarabin primijenjen u maksimalnoj dozi koja se podnosi od 2 g/m<sup>2</sup>. Svi ispitanici su prekinuli liječenje u ispitivanju. Razlozi za prekide liječenja uključivali su progresiju bolesti (12 [70,6%] ispitanika), ispitanike koji su išli na transplantaciju (3 [17,6%]), odluku ispitivača (1 [5,9%]) i "drugo" (1 [5,9%]). Prijavljeni štetni događaji bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka Dacogen u odraslih (vidjeti dio 4.8). Temeljem ovih negativnih rezultata, Dacogen se ne smije koristiti u djece s AML u dobi < 18 godina, jer nije ustanovljena djelotvornost (vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Parametri populacijske farmakokinetike (PK) decitabina sakupljeni su iz 3 klinička ispitivanja provedena u 45 bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) uz 5-odnevni režim liječenja. U svakom ispitivanju, farmakokinetika decitabina procijenjena je petog dana prvog ciklusa liječenja.

#### Distribucija

Farmakokinetika decitabina nakon intravenske primjene u obliku infuzije u trajanju od 1 sata bila je opisana kao linearni model s dva odjeljka, karakteriziran brzom eliminacijom iz središnjeg odjeljka i relativno sporom distribucijom iz perifernog odjeljka. Farmakokinetički parametri decitabina tipičnog bolesnika (težina 70 kg/tjelesna površina 1,73 m<sup>2</sup>) navedeni su u tablici 3 ispod.

**Tablica 3: Sažetak analize populacijske farmakokinetike za tipičnog bolesnika koji dnevno prima 20 mg/m<sup>2</sup> lijeka Dacogen u infuzijama od 1 sata tijekom 5 dana svaka 4 tjedna**

Parametar <sup>a</sup>	Predviđena vrijednost	95% CI
C <sub>max</sub> (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC <sub>cum</sub> (ng.h/ml)	580	480 - 695
t <sub>1/2</sub> (min)	68,2	54,2 - 79,6

Vd <sub>ss</sub> (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

<sup>a</sup> Ukupna doza po ciklusu iznosila je 100 mg/m<sup>2</sup>

Decitabin pokazuje linearnu farmakokinetiku, a nakon intravenske infuzije koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže dosegnute su u roku od 0,5 sata. Na temelju simulacije modela, farmakokinetički parametri nisu ovisili o vremenu (tj. nisu se mijenjali od ciklusa do ciklusa) i uz taj režim doziranja nije opažena akumulacija. Vežanje decitabina na proteine plazme zanemarivo je (< 1%). Volumen distribucije decitabina u stanju dinamičke ravnoteže (Vd<sub>ss</sub>) velik je u bolesnika s rakom, što ukazuje na distribuciju u periferna tkiva. Nije nađen dokaz za ovisnost o dobi, klirensu kreatinina, ukupnom bilirubinu ili bolesti.

#### Biotransformacija

Unutar stanice, decitabin se aktivira sekvencijskom fosforilacijom aktivnošću fosfokinaze u odgovarajući trifosfat koji se zatim inkorporira u DNA pomoću DNA polimeraze. Podaci za metabolizam *in vitro* i rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da sustav citokroma P450 nije uključen u metabolizam decitabina. Primarni put metabolizma vjerojatno je putem deaminacije posredstvom citidin deaminaze u jetri, bubregu, epitelu crijeva i krvi. Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da je nepromijenjeni decitabin u plazmi odgovoran za približno 2,4% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Za glavne cirkulirajuće metabolite ne vjeruje se da su farmakološki aktivni. Prisutnost tih metabolita u mokraći, zajedno s visokim ukupnim tjelesnim klirensom i malim izlučivanjem nepromijenjenog decitabina u mokraći (~4% doze) ukazuju da se decitabin znatno metabolizira *in vivo*. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da decitabin ne inhibira ni ne inducira enzime CYP 450 čak niti pri plazmatskim koncentracijama višim od 20 puta od terapijskog maksimuma (C<sub>max</sub>). Dakle, ne očekuju se CYP-om posredovane metaboličke interakcije lijeka i nije vjerojatno da bi decitabin stupio u interakciju s lijekovima metaboliziranim tim metaboličkim putovima. Osim toga, *in vitro* podaci pokazuju da je decitabin slab supstrat za P-gp.

#### Eliminacija

Prosječna brzina uklanjanja iz plazme nakon intravenske primjene u ispitanika s karcinomom iznosila je > 200 l/h uz umjerenu varijabilnost među ispitanicima (koeficijent varijacije [CV] približno je 50%). Čini se da izlučivanje nepromijenjenog lijeka ima samo manju ulogu u eliminaciji decitabina.

Rezultati dobiveni ispitivanjem masene bilance s radioaktivnim <sup>14</sup>C-decitabinom u bolesnika s karcinomom, pokazali su da se 90% primijenjene doze decitabina (4% nepromijenjenog lijeka) izlučuje u mokraći.

#### Dodatni podaci o posebnim populacijama

Učinci oštećenja bubrežne funkcije ili funkcije jetre, spola, dobi ili rase pripadnosti na farmakokinetiku decitabina nisu službeno proučavani. Podaci o posebnim populacijama dobiveni su na temelju farmakokinetičkih podataka iz 3 gore spomenuta ispitivanja te iz jednog ispitivanja faze I provedenog u ispitanika s mijelodisplastičnim sindromom (N = 14; 15 mg/m<sup>2</sup> x 3-satna primjena svakih 8 sati x 3 dana).

#### *Starije osobe*

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da farmakokinetika decitabina ne ovisi o dobi (ispitivani dobni raspon od 40 do 87 godina; medijan 70 godina).

#### *Pedijatrijska populacija*

Populacijska farmakokinetička analiza decitabina pokazala je da nakon uzimanja u obzir veličine tijela, nema razlike između farmakokinetičkih parametara decitabina u pedijatrijskih bolesnika s AML naspram odraslih s AML ili MDS.

#### *Spol*

Analiza populacijske farmakokinetike decitabina nije pokazala klinički relevantnu razliku između muškaraca i žena.

### *Rasa*

Većina bolesnika u ispitivanjima bili su bijelci. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike decitabina pokazala je da rasna pripadnost nema očiti učinak na izloženost decitabinu.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika decitabina nije službeno ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi te gore spomenuti *in vitro* pokusi pokazali su da nije vjerojatno da su CYP enzimi uključeni u metabolizam decitabina. Osim toga, ograničeni podaci analize populacijske farmakokinetike nisu pokazali značajne ovisnosti farmakokinetičkih parametara o ukupnoj koncentraciji bilirubina unatoč velikom rasponu razina ukupnog bilirubina. Stoga nije vjerojatno da u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre postoji utjecaj na izloženost decitabinu.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika decitabina nije službeno ispitivana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Analiza populacijske farmakokinetike na ograničenim podacima za decitabin nije pokazala značajne ovisnosti farmakokinetičkih parametara o normaliziranom klirensu kreatinina, pokazatelju bubrežne funkcije. Stoga nije vjerojatno da u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega postoji utjecaj na izloženost decitabinu.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Službena ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s decitabinom. Dokaz iz literature pokazuje da decitabin ima kancerogeni potencijal. Podaci dobiveni u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* pružaju dovoljno dokaza da decitabin ima genotoksični potencijal. Literaturni podaci također pokazuju da decitabin ima štetne učinke na sve aspekte reprodukcijanskog ciklusa uključujući plodnost, embrio-fetalni razvoj i razvoj poslije porođaja. Ispitivanja toksičnosti provedena nakon više ciklusa s ponovljenom dozom u štakora i kunića pokazala su da je primarna toksičnost bila mijelosupresija, uključujući učinke na koštanu srž, što je bilo reverzibilno po prestanku liječenja. Gastrointestinalna toksičnost također je bila opažena, a u muškaraca i atrofija testisa koja se za vrijeme planiranih razdoblja oporavka nije promijenila. Primjena decitabina u tek okoćenih/mladih štakora pokazala je profil opće toksičnosti sličan onom u starijih štakora. Prilikom liječenja novorođenih/mladih štakora dozama koje izazivaju mijelosupresiju, nije bilo utjecaja na neurobihevioralni razvoj i reproduktivni kapacitet. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

kalijev dihidrogenfosfat (E340)  
natrijev hidroksid (E524)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica  
3 godine.

### Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Unutar 15 minuta od rekonstitucije, koncentrat se mora dalje razrijediti (u 10 ml sterilne vode za injekcije) hladnom infuzijskom otopinom (2°C - 8°C). Tako pripremljenu razrijeđenu otopinu za intravensku infuziju mora se čuvati na temperaturi 2°C - 8°C do najviše 3 sata, a nakon toga do 1 sat na sobnoj temperaturi (20°C - 25°C) prije primjene.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti u gore preporučenom vremenskom roku. Odgovornost je korisnika slijediti preporučeno vrijeme i uvjete čuvanja te osigurati provedbu rekonstitucije u aseptičkim uvjetima.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od 20 ml od prozirnog bezbojnog stakla tipa I, zatvorena butilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off“ kapicom; bočica sadrži 50 mg decitabina.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Preporuke za sigurno rukovanje lijekom

Potrebno je izbjegavati dodir otopine s kožom te se moraju nositi zaštitne rukavice. Valja se pridržavati standardnih postupaka za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

##### Postupak rekonstitucije

Prašak treba aseptički rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije. Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži približno 5 mg decitabina, pH od 6,7 do 7,3. Unutar 15 minuta od rekonstitucije, otopinu se mora dalje razrijediti s hladnom infuzijskom otopinom, (9 mg/ml [ 0,9%-tnom] otopinom natrijevog klorida za injekcije ili s 5%-tnom otopinom glukoze za injekcije), do konačne koncentracije od 0,15 do 1,0 mg/ml. Za rok valjanosti i mjere opreza pri čuvanju nakon rekonstitucije vidjeti dio 6.3.

Dacogen se ne smije davati kao infuzija kroz isti intravenski pristup/liniju s drugim lijekovima.

##### Zbrinjavanje

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/792/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani, RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Dacogen 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
decitabin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mg decitabina.  
Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 5 mg decitabina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: kalijev dihidrogenfosfat (E340), natrijev hidroksid (E524) i kloridna kiselina.  
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za jednokratnu upotrebu.  
Intravenski.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**Citotoksično**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Neotvorena bočica: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Za rok valjanosti rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/792/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Dacogen 50 mg prašak za infuziju  
decitabin  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICA LIJEKA**

50 mg

**6. DRUGO**

Citotoksično

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Dacogen 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju decitabin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dacogen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Dacogen
3. Kako primjenjivati Dacogen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dacogen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Dacogen i za što se koristi

##### Što je Dacogen

Dacogen je lijek protiv raka. Sadrži djelatnu tvar 'decitabin'.

##### Za što se Dacogen koristi

Dacogen se koristi za liječenje jedne vrste raka koja se naziva 'akutna mijeloična leukemija' ili 'AML'. To je vrsta raka koja zahvaća Vaše krvne stanice. Dacogen će Vam se primijeniti kad Vam prvi put bude dijagnosticirana akutna mijeloična leukemija (AML). Taj se lijek primjenjuje kod odraslih.

##### Kako Dacogen djeluje

Dacogen djeluje tako da zaustavlja rast stanica raka. On također uništava stanice raka.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja o tome kako Dacogen djeluje ili zbog čega Vam je propisan taj lijek.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Dacogen

##### Nemojte primjenjivati Dacogen

- ako ste alergični na decitabin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, posavjetujte se s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije primjene lijeka Dacogen.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Dacogen ako imate

- mali broj krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica,
- infekciju,
- bolest jetre,
- ozbiljan poremećaj bubrega,
- srčani poremećaj.



Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, posavjetujte se s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije primjene lijeka Dacogen.

Dacogen može uzrokovati ozbiljnu imunološku reakciju koja se zove ‘sindrom diferencijacije’ (vidjeti dio 4 “Moguće nuspojave”).

### **Pretrage ili kontrole**

Prije nego što započnete liječenje Dacogenom, te na početku svakog ciklusa liječenja napraviti ćete pretrage krvi. Tim se pretragama kontrolira:

- imate li dovoljno krvnih stanica, i
- rade li Vam bubrezi i jetra pravilno.

Obratite se svom liječniku za objašnjenje značenja rezultata Vaših krvnih pretraga.

### **Djeca i adolescenti**

Dacogen nije za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Dacogen**

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se kupuju bez recepta i biljne lijekove, zbog toga što Dacogen može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati djelovanje Dacogena.

### **Trudnoća i dojenje**

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovoga lijeka.
- Ne smijete primati Dacogen ako ste trudni, jer bi lijek mogao naškoditi Vašemu djetetu. Ako možete zatrudniti, liječnik će Vas zamoliti da napravite test na trudnoću prije nego što započnete liječenje s Dacogenom. Odmah obavijestite svoga liječnika ako ste zatrudnjeli za vrijeme liječenja Dacogenom.
- Nemojte dojiti akoimate Dacogen, zato što nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

### **Plodnost i kontracepcija u muškaraca i žena**

- Muškarci ne smiju začeti dijete za vrijeme primjene Dacogena.
- Muškarci bi trebali koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja te do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite pohraniti svoju spermiju prije nego što započnete liječenje.
- Žene koje mogu zatrudniti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite zamrznuti svoja jajašca prije nego što započnete liječenje.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nakon primjene Dacogena, možete osjećati umor ili slabost. Ako se to dogodi, nemojte voziti ili rukovati alatima ili strojevima.

### **Dacogen sadrži kalij i natrij**

- Ovaj lijek sadrži 0,5 mmola kalija u jednoj bočici. Nakon pripreme lijeka, on sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.
- Ovaj lijek sadrži 0,29 mmola (6,67 mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u jednoj bočici. Nakon pripreme lijeka, on sadrži između 13,8 mg-138 mg natrija po dozi, što odgovara 0,7-7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Razgovarajte s Vašim liječnikom ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

### 3. Kako primjenjivati Dacogen

Dacogen će Vam dati liječnik ili medicinska sestra koji su osposobljeni za primjenu ove vrste lijeka.

#### Koliko lijeka primijeniti

- Liječnik će Vam odrediti dozu Dacogena. Doza ovisi o Vašoj visini i težini (tjelesna površina).
- Doza je 20 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine.
- Primat ćete Dacogen svaki dan tijekom 5 dana, a zatim ćete 3 tjedna biti bez lijeka. To se naziva 'ciklus liječenja' i ponavlja se svaka 4 tjedna. Uobičajeno je primiti najmanje 4 ciklusa liječenja.
- Liječnik Vam može odgoditi dozu i promijeniti ukupni broj ciklusa ovisno o tome kako reagirate na liječenje.

#### Kako se primjenjuje Dacogen

Otopina se primjenjuje u venu (kao infuzija). To će potrajati jedan sat.

#### Ako Vam se primijeni više Dacogena nego što je trebalo

Ovaj lijek primijenit će Vam liječnik ili medicinska sestra. U slučaju da Vam se primijeni previše lijeka (predoziranje), što nije vjerojatno, liječnik će Vas promatrati radi pojave nuspojava te će sukladno tome postupati s njima.

#### Ako zaboravite na odlazak liječniku kako biste primili Dacogen

Ako propustite posjetu, dogovorite sljedeću što je prije moguće. Važno je sijediti raspored doziranja kako bi ovaj lijek bio što učinkovitiji.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se pojaviti sljedeće nuspojave.

#### Odmah obavijestite svoga liječnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava

- Vrućica: to može biti znak infekcije prouzročene malim brojem bijelih krvnih stanica (vrlo često).
- Bol u prsnom košu ili nedostatak zraka (sa ili bez vrućice ili kašlja): to mogu biti znakovi infekcije pluća koja se naziva "upala pluća" (vrlo često) ili upalne bolesti pluća (intersticijska bolest pluća [učestalost nepoznata]) ili kardiomiopatije (bolest srčanog mišića [manje često]) koja može biti praćena oticanjem gležnjeva, ruku, nogu i stopala.
- Krvarenje: uključujući krv u stolici. To može biti znak krvarenja u želucu ili crijevima (često).
- Teškoće pri kretanju, govoru ili razumijevanju ili gledanju; iznenadna teška glavobolja, napadaji, obamrlost ili slabost u bilo kojem dijelu tijela. To mogu biti znakovi krvarenja u glavi (često).
- Otežano disanje, oticanje usana, svrbež ili osip. To može biti zbog alergijske reakcije (preosjetljivost) (često).
- Ozbiljna imunološka reakcija (sindrom diferencijacije) koja može uzrokovati vrućicu, kašalj, poteškoće s disanjem, osip, sniženje količine mokraće, hipotenziju (sniženi krvni tlak), oticanje ruku i nogu i ubrzano dobivanje na težini (nepoznato).

Odmah obavijestite svoga liječnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od gore navedenih ozbiljnih nuspojava.

## **Druge nuspojave Dacogena uključuju**

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava
- druga infekcija u bilo kojem dijelu tijela, uzrokovana bakterijom, virusom ili gljivicama
- krvarenje ili lako nastajanje modrica - to mogu biti znakovi pada broja krvnih pločica (trombocitopenija)
- osjećaj umora ili bljedilo - to mogu biti znakovi pada broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- visoka razina šećera u krvi
- glavobolja
- krvarenje iz nosa
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- vrućica
- poremećaj funkcije jetre

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija krvi prouzročena bakterijom - može biti znak malog broja bijelih krvnih stanica
- bol u nosu ili curenje nosa, bolni sinusi
- ranice u ustima ili na jeziku
- povišena razina bilirubina u krvi

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pad broja crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija).
- bolest srčanog mišića
- crvene, uzdignute bolne mrlje na koži, vrućica, povećan broj bijelih krvnih stanica - to mogu biti znakovi 'akutne febrilne neutrofilne dermatoze' ili 'Sweetova sindroma'.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala crijeva (enterokolitis, kolitis i upala slijepog crijeva), sa simptomima boli u trbuhu, nadutosti ili proljeva. Enterokolitis može dovesti do septičkih komplikacija i može biti povezan sa smrtnim ishodom.

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Dacogen**

- Za čuvanje Dacogena odgovoran je Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici nakon oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C
- Nakon pripreme, koncentrat se u roku od 15 minuta mora dalje razrijediti hladnom infuzijskom otopinom. Tako pripremljenu razrijeđenu otopinu može se čuvati u hladnjaku na temperaturi 2°C - 8°C maksimalno 3 sata, a nakon toga do 1 sat na sobnoj temperaturi (20°C - 25°C) prije primjene.
- Za pravilno zbrinjavanje neupotrijebljenog Dacogena odgovorni su Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Dacogen sadrži

- Djelatna tvar je decitabin. Jedna bočica praška sadrži 50 mg decitabina. Nakon pripreme s 10 ml vode za injekcije, jedan ml koncentrata sadrži 5 mg decitabina.
- Drugi sastojci su kalijev dihidrogenfosfat (E 340), natrijev hidroksid (E524) i kloridna kiselina (za podešavanje pH). Pogledajte dio 2.

### Kako Dacogen izgleda i sadržaj pakiranja

Dacogen je bijeli do gotovo bijeli prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Isporučuje se u staklenim bočicama od 20 ml koje sadrže 50 mg decitabina. Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

#### **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

#### **Österreich**

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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

**1. REKONSTITUCIJA**

Potrebno je izbjegavati dodir otopine s kožom te se moraju nositi zaštitne rukavice. Potrebno je pridržavati se standardnih postupaka za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Prašak treba aseptički rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije. Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži približno 5 mg decitabina, uz pH od 6,7 do 7,3. Unutar 15 minuta od rekonstitucije, otopinu se mora dalje razrijediti s hladnom (2°C - 8°C) infuzijskom otopinom (9 mg/ml [0,9%-tnom] otopinom natrijevog klorida za injekcije ili 5%-tnom otopinom glukoze za injekcije), do konačne koncentracije od 0,15 do 1,0 mg/ml.

Za rok valjanosti i mjere opreza pri čuvanju nakon rekonstitucije, vidjeti dio 5 u uputi o lijeku.

## **2. PRIMJENA**

Rekonstituiranu otopinu primijenite intravenskom infuzijom tijekom 1 sata.

## **3. ZBRINJAVANJE**

Bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sva preostala otopina mora se prikladno zbrinuti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.