

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dacogen 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg decitabin por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.

10 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldás után a koncentrátum 5 mg decitabint tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

0,5 mmol káliumot (E340) és 0,29 mmol nátriumot (E524) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por infúzióhoz)

Fehér vagy csaknem fehér színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dacogen olyan, újonnan diagnosztizált *de novo* vagy szekunder akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő felnőtt betegek számára javallott, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) beosztása szerint meghatározva, akik nem alkalmasak a standard indukciós kemoterápiára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dacogen alkalmazását kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell elkezdni.

Adagolás

A Dacogen egy kezelési ciklus során 20 mg/testfelület m^2 adagban, 1 óra alatt, intravénás infúzióban adandó, 5 egymást követő napon ismételve (azaz kezelési ciklusonként összesen 5 adag). A teljes napi adag nem haladhatja meg a 20 mg/ m^2 -t, és kezelési ciklusonként az összdózis nem haladhatja meg a 100 mg/ m^2 -t. Ha egy adag kimaradt, a kezelést amilyen hamar csak lehet, folytatni kell. A ciklust a beteg klinikai válaszával és az észlelt toxicitással függően 4 hetente kell ismételni. Ajánlott, hogy a beteg legalább 4 ciklusnyi kezelésben részesüljön, bár a teljes vagy részleges remisszió eléréséhez több mint 4 ciklusnyi kezelésre is szükség lehet. A kezelés mindaddig folytatható, amíg a beteg választ mutat, amíg az a beteg számára előnyös vagy a betegség stabil állapotban tartható, azaz nincs nyilvánvaló progresszió.

Ha 4 ciklus után a beteg hematológiai értékei (pl. vérlemezkeszám vagy abszolút neutrophil szám) nem térnek vissza a kezelést megelőző szintre, vagy ha a betegség progrediál (a blasztok száma a periférián emelkedik vagy a csontvelő blaszt száma romlik), a beteg nem reagálónak tekinthető, és meg kell fontolni más, a Dacogen-től eltérő kezelési lehetőség alkalmazását.

A hányinger és hányás megelőzését célzó premedikáció rutinszerűen nem ajánlott, de szükség esetén alkalmazható.

A myelosuppressio és komplikációinak kezelése

A myelosuppressio és a myelosuppressióhoz kapcsolódó nemkívánatos hatások (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia és lázas neutropenia) gyakoriak mind a kezelt, mind a kezeletlen AML-ben szenvedő betegeknél. A myelosuppressio komplikációi közé tartoznak a fertőzések és vérzés. A kezelés késleltethető a kezelőorvos döntése szerint, ha a betegnél myelosuppressióhoz társuló, az alábbiakban felsorolt komplikációk figyelhetők meg:

- lázas neutropenia (a testhőmérséklet $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ és az abszolút neutrophil szám $< 1000/\mu\text{l}$),
- aktív virális, bakteriális vagy gombás fertőzés (azaz ami intravénás, fertőzés elleni kezelést vagy extenzív szupportív kezelést igényel),
- vérzés (25 000/ μl alatti vérlemezkeszám mellett kialakuló gastrointestinalis, genito-urinalis, pulmonalis vagy bármilyen központi idegrendszeri vérzés).

A Dacogen-kezelés újra kezdhető, mihamarabb ezek az állapotok javultak, vagy megfelelő kezeléssel (fertőzés elleni kezelés, transzfúziók vagy növekedési faktorok) stabilizálódtak.

Klinikai vizsgálatokban a Dacogen-t kapó betegek megközelítőleg egyharmadánál volt szükség az adag későbbi beadására. Az adag csökkentése nem ajánlott.

Gyermekek és serdülők

A Dacogen nem alkalmazható AML-ben szenvedő 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mert a hatásosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található.

Májkárosodás

Májkárosodott betegeken nem végeztek vizsgálatokat. Májkárosodott betegeken a dózismódosítás szükségességét nem értékelték. Ha a májfunkció romlása következik be, a betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegeken nem végeztek vizsgálatokat. Vesekárosodott betegeken a dózismódosítás szükségességét nem értékelték (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Dacogen intravénás infúzióban adandó. Centrális vénás kanül nem szükséges. A gyógyszer alkalmazása előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A decitabinnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myelosuppressio

A myelosuppressio és a myelosuppressio szövödményei, beleértve a fertőzéseket és a vérzést, amely AML-ben szenvedő betegeknél fordul elő, a Dacogen-kezelés mellett súlyosbodhatnak. Ezért a betegnél akár halálos kimenetelű súlyos fertőzések (bármely kórokozó által okozott, mint bacterialis, mycoticus és virális) fokozott kockázata áll fenn (lásd 4.8 pont). A betegek fertőzésekre utaló jeleit és tüneteit monitorozni és azonnal kezelni kell.

Klinikai vizsgálatokban a betegek többségénél a vizsgálat megkezdésekor 3/4-es súlyossági fokú myelosuppressio volt. A myelosuppressio súlyosbodását több betegnél és gyakrabban figyelték meg a vizsgálat megkezdésekor 2-es súlyossági fokú eltérésű betegek körében mint a vizsgálat megkezdésekor 1-es vagy 0-as súlyossági fokú eltérésű betegeknél. A Dacogen által okozott myelosuppressio reverzibilis. Rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet és a thrombocytaszámot,

amint az klinikailag javasolt, illetve mindegyik kezelési ciklus előtt. Myelosuppressio vagy szövődményeinek megjelenésekor a Dacogen-kezelést meg lehet szakítani és/vagy szupportív kezeléseket kezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Fertőzések etiológia jeleit nem mutató interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease [ILD]) eseteit (beleértve a tüdőgyulladás és tüdőfibrosissá alakuló pulmonalis infiltrátumokat is) jelentették decitabinnal kezelt betegeknél. Az ILD kizárása érdekében körültekintő kivizsgálás szükséges az olyan betegeknél, akiknél a pulmonalis tünetek hirtelen kialakulása vagy megmagyarázhatatlan súlyosbodása következik be. Ha az ILD diagnózisa megerősítésre kerül, megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták. A Dacogen-t óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél, és akiknél májkárosodásra utaló jelek vagy tünetek alakulnak ki. Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a terápia megkezdése előtt és minden kezelési ciklus előtt, valamint ahogy ez klinikailag javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták. A Dacogen-t óvatosan kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] < 30 ml/perc). Vesefunkciós vizsgálatokat kell végezni a terápia megkezdése előtt és minden kezelési ciklus előtt, valamint ahogy ez klinikailag javasolt (lásd 4.2 pont).

Szívbetegség

Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében súlyos pangásos szívelégtelenség vagy klinikailag instabil szívbetegség szerepelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból, ezért a Dacogen biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem igazolt. Cardialis decompensációval járó cardiomyopathia eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követően, amelyek bizonyos esetekben a kezelés megszakítása, dóziscsökkentés vagy korrekív kezelés után reverzibilisek volt. A betegeknél, különösképpen akiknek kórtörténetében szívbetegség szerepel, monitorozni kell a szívelégtelenség jeleit és tüneteit.

Összetevők

Ez a gyógyszer 0,5 mmol káliumot tartalmaz injekciós üvegenként. Az intravénás infúzió céljára szolgáló oldat elkészítése és hígítása után a készítmény adagonként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz lényegében „káliummentes”.

Ez a gyógyszer 0,29 mmol (6,67 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Az intravénás infúzió céljára szolgáló oldat elkészítése és hígítása után a készítmény 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) nátriumot tartalmaz adagonként (a hígításhoz használt infúziós oldattól függően), ami a WHO által felnőtteknek ajánlott maximális napi 2 g nátrium bevitel 0,7-7%-ának felel meg.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A decitabinnal szabályszerű klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Fennáll a gyógyszerkölsönhatás lehetősége olyan anyagokkal, amelyeket szintén a szekvenciális foszforiláció aktivál (intracelluláris foszfokináz aktivitáson keresztül) és/vagy amelyeket a decitabin inaktiválásában résztvevő enzimek metabolizálják (pl. citidin deamináz). Következésképpen az ilyen hatóanyagok és a decitabin egyidejű adásakor elővigyázatosság szükséges.

Együtt alkalmazott gyógyszerek hatása a decitabinra

A citokróm (CYP) P450-hez kapcsolódó metabolikus interakciók nem várhatóak, mivel a decitabin metabolizmusa nem ezen a rendszeren, hanem az oxidatív deamináción keresztül zajlik.

Decitabin hatása az együtt alkalmazott gyógyszerekre

Mivel a decitabin *in vitro* plazmafehérjéhez történő kötődése alacsony (< 1%), így nem valószínű, hogy kiszorítaná az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket a fehérjekötődésükről. A decitabint *in vitro*

a P-gp-mediálta transzport gyenge gátlójának találták, ezért nem várható, hogy hatással lenne az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek P-gp-mediálta transzportjára (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Dacogen-kezelés alatt, és kerülniük kell a teherbe esést. Nem ismert az, a Dacogen-kezelést követő időtartam, amikor már biztonságos a teherbe esés. A Dacogen-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 3 hónapig a férfiaknak is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és ajánlott a gyermeknemzés elkerülése (lásd 5.3 pont).

A decitabin hormonális fogamzásgátlókkal történő együttes alkalmazását nem vizsgálták.

Terhesség

Terhes nőknél történő Dacogen alkalmazásra nincs megfelelő adat. A vizsgálatokban kimutatták, hogy a decitabin teratogén patkányokon és egereken (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. Állatkísérletek eredményei és a hatásmechanizmusa alapján a Dacogen-t nem szabad alkalmazni terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknek, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást. A beteget fel kell világosítani a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatról, ha a Dacogen-t terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik, amikor ezt a gyógyszert kapja.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a decitabin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. A Dacogen ellenjavallt szoptatás alatt, ezért ha ezzel a gyógyszerrel történő kezelésre van szükség, a szoptatást abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A decitabin termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatokon végzett, nem klinikai vizsgálatokban a decitabin megváltoztatja a hímek termékenységét valamint mutagén. A Dacogen-kezelés következtében fellépő meddőség lehetősége miatt javasolni kell, hogy férfiak a sperma konzerválással, illetve fogamzóképes nők a petesejt fagyasztással kapcsolatos tanácsadást keressék fel a kezelés megkezdése előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dacogen közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket fel kell világosítani arról, hogy nemkívánatos hatásokat, például anaemiát tapasztalhatnak a kezelés alatt. Ezért gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor óvatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, jelentett gyógyszer-mellékhatások ($\geq 35\%$) a láz, anaemia és thrombocytopenia.

A leggyakoribb, 3-4-es súlyossági fokú gyógyszer-mellékhatások ($\geq 20\%$) voltak: pneumonia, thrombocytopenia, neutropenia, lázas neutropenia és anaemia.

Klinikai vizsgálatokban a Dacogen-nel kezelt betegek 30%-ánál és a komparátorral kezelt terápiás ágon a betegek 25%-ánál jelentkezett a kezelés alatt vagy a vizsgálati készítmény utolsó adagját követő 30 napon belül halálos kimenetelű mellékhatás.

A Dacogen kezelési csoportban a kezelés mellékhatás miatti megszakítás incidenciája magasabb volt a nők, mint a férfiak esetében (43% *versus* 32%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Dacogen-nel kezelt 293 AML betegnél jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat összegzi. A következő táblázat az AML klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó adatokat tartalmazza. A mellékhatások gyakorisági kategória szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Dacogen-nel összefüggő mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság (összes fokozat)	Gyógyszer-mellékhatások	Gyakoriság	
			Összes súlyossági fok ^a (%)	3-4-es súlyossági fok ^a (%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori	pneumonia*	24	20
		húgyúti fertőzés*	15	7
		minden további fertőzés (bakterialis, mycoticus és viralis)*, b, c, d	63	39
	gyakori	szeptikus sokk*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusitis	3	1
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	lázás neutropenia*	34	32
		neutropenia	32	30
		thrombocytopenia*, e	41	38
		anaemia	38	31
	leukopenia	20	18	
nem gyakori	pancytopenia*	< 1	< 1	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	túlérzékenység, beleértve az anaphylaxiás reakciót is ^f	1	< 1
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hyperglykaemia	13	3
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	fejfájás	16	1
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	cardiomyopathia	< 1	< 1
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	orrvérzés	14	2
	nem ismert	intersticiális tüdőbetegség	nem ismert	nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hasmenés	31	2
		hányás	18	1
		hányinger	33	< 1
	gyakori	stomatitis	7	1
nem ismert	enterocolitis, beleértve a neutropeniás colitist is, typhlitis*	nem ismert	nem ismert	

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori	rendellenes májfunkció	11	3
	gyakori	hyperbilirubinaemia ^g	5	< 1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	nem gyakori	akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma)	< 1	NE
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori	láz	48	9

^a A Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute) a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumok (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) szerint.

^b kivéve: pneumonia, húgyúti fertőzés, sepsis, szeptikus sokk és sinusitis.

^c A leggyakrabban jelentett „további fertőzés” a DACO-016 vizsgálatban: orális herpes, orális candidiasis, pharyngitis, felső légúti fertőzés, cellulitis, bronchitis, nasopharyngitis.

^d Beleértve a fertőzéses eredetű enterocolitist is.

^e Beleértve a thrombocytopeniához társuló vézést, beleértve a halálos eseteket is.

^f A következő preferált kifejezések tartoznak bele: túlérzékenység, gyógyszer-túlérzékenység, anaphylaxiás reakció, anaphylaxiás sokk, anaphylactoid reakció, anaphylactoid sokk.

^g AML-ben és mielodiszpláziás szindrómában (MDS) végzett klinikai vizsgálatokban a hyperbilirubinaemia jelentési gyakorisága 11% volt az összes súlyossági fokra és 2% a 3-4-es súlyossági fokra.

* Beleértve a halálos kimenetelű eseteket is.

NE = nem értelmezhető

Kiválasztott mellékhatások leírása

Haematológiai mellékhatások

A Dacogen-kezeléssel összefüggő, leggyakrabban jelentett haematológiai mellékhatások közé tartoztak: lázas neutropenia, thrombocytopenia, neutropenia, anaemia és leukopenia.

A decitabinnal kezelt betegeknél súlyos, vérzéssel összefüggő mellékhatásokat jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt, mint a súlyos thrombocytopeniával összefüggő központi idegrendszeri vérzés (2%) és a gastrointestinalis vérzés (2%).

A haematológiai mellékhatásokat a teljes vérkép rutin ellenőrzésével, illetve a szupportív kezelések korai alkalmazásával kell kezelni. A szupportív kezelések közé tartozik az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása és/vagy a növekedési faktorok adása (pl. G-CSF) neutropenia esetén, anaemia vagy thrombocytopenia esetén a transzfúzió a szakmai ajánlásoknak megfelelő alkalmazása. Azokat a helyzeteket, amikor a decitabin-kezelést késleltetni kell, lásd a 4.2 pontban.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

A decitabinnal kezelt betegeknél akár halálos kimentellel járó, súlyos fertőzéssel összefüggő mellékhatásokat jelentettek, mint szeptikus sokk, sepsis, pneumonia és további fertőzések (viralis, bacterialis és mycoticus).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A decitabinnal végzett kezelés alatt enterocolitist, beleértve a neutropeniás colitist is, valamint typhlitist jelentettek. Az enterocolitis szeptikus szövődményekhez vezethet, és végzetes kimenetelű lehet.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Fertőzéses etiológia jeleit nem mutató interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease [ILD]) eseteit (beleértve a tüdőgyulladás és tüdőfibrosissá alakuló pulmonalis infiltrátumokat is) jelentették decitabinnal kezelt betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó biztonságossági értékelés egy fázis I/II vizsgálat korlátozott biztonságossági adatain alapul, melyben a Dacogen farmakokinetikáját, biztonságosságát és hatásosságát értékelték relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő (n = 17) gyermekgyógyászati

betegeknél (1-14 éves) (lásd 5.1 pont). Nem figyeltek meg új biztonságossági szignált ebben a gyermekgyógyászati vizsgálatban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincsen közvetlen tapasztalat a humán túlادagolással, és nincs ismert antidótuma. Azonban az irodalomban közzétett korai klinikai vizsgálatban a jóváhagyott terápiás adag több mint 20-szorosánál fokozott myelosuppressziót jelentettek, beleértve a prolongált neutropeniát és a thrombocytopeniát is. A toxicitás valószínűleg a mellékhatások súlyosbodásaként, elsősorban myelosuppresszióként manifesztálódik. A túlادagolást szupportív kezelésekkel kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, antimetabolitok, pirimidin analógok, ATC kód: L01BC08

Hatásmechanizmus

A decitabin (5-aza-2'-deoxicitidin) egy citidin deoxinukleozid analóg, amely alacsony dózisban szelektíven gátolja a DNS metiltranszferázt, a gén promoterének hipometilációját eredményezve, ami a tumorsuppresszor gének reaktivációjával járhat, ami cellularis differenciálódást vagy sejttöredést indukál, amelyet majd programozott sejthalál követ.

Klinikai tapasztalat

A Dacogen alkalmazását nyílt, randomizált, multicentrikus III. fázisú vizsgálatban (DACO-016) tanulmányozták újonnan diagnosztizált *de novo* vagy a WHO beosztás szerinti szekunder AML-ben szenvedő betegeknél. A Dacogen-t (n = 242) összehasonlították más, a kezelőorvos javaslata alapján a beteg választása szerinti kezeléssel (treatment choice TC, n = 243), amely vagy pusztán szupportív kezelés (n = 28, 11,5%) vagy naponta egyszer, subcutan adott 20 mg/m² citarabin volt, 10 egymást követő napon, 4 hetente ismételve (n = 215, 88,5%). A Dacogen-t egy órás intravénás infúzióban adták 20 mg/m²-es adagban naponta egyszer, 5 egymást követő napon, 4 hetente ismételve.

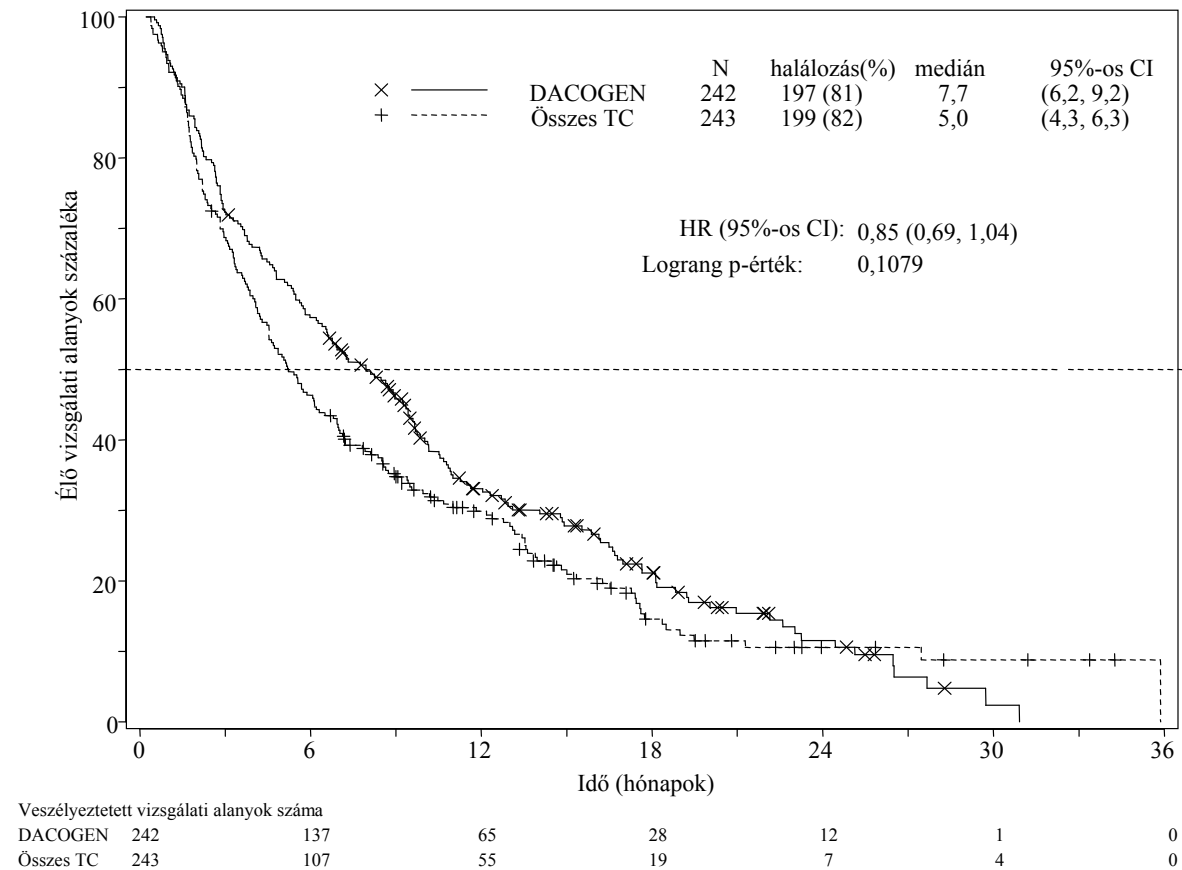
A standard indukciós kemoterápiára alkalmasnak tartott betegeket nem vonták be a vizsgálatba, amint azt a következő, a vizsgálat megkezdésekor mért kiindulási jellemzők mutatják. A kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban az életkor mediánja 73 év volt (tartomány: 64-91 év). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 36%-a volt rossz citogenetikai kockázatú. A többi beteg közepes fokú citogetikai kockázatú volt. A kedvező citogenetikájú betegeket nem vonták be a vizsgálatba. A betegek 25%-ának az ECOG performance státusza ≥ 2 volt. A betegek 81%-ának volt jelentős társbetegsége (pl. fertőzés, szívbetegség, tüdőbetegség). A Dacogen-nel kezelt betegek közül 209 (86,4%) tartozott a fehér rasszhoz és 33 (13,6%) volt ázsiai.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. A másodlagos végpont a teljes remissziós arány volt, amit független szakértő értékelt. A progressziómentes túlélés és eseménymentes túlélés voltak a harmadlagos végpontok.

Az ITT populációban a teljes túlélés medián értéke 7,7 hónap volt a Dacogen-nel kezelteknél, míg 5,0 hónap a TC-karon kezelteknél (relatív hazard 0,85; 95%-os CI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). A különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, habár a túlélés trendje javuló volt, a

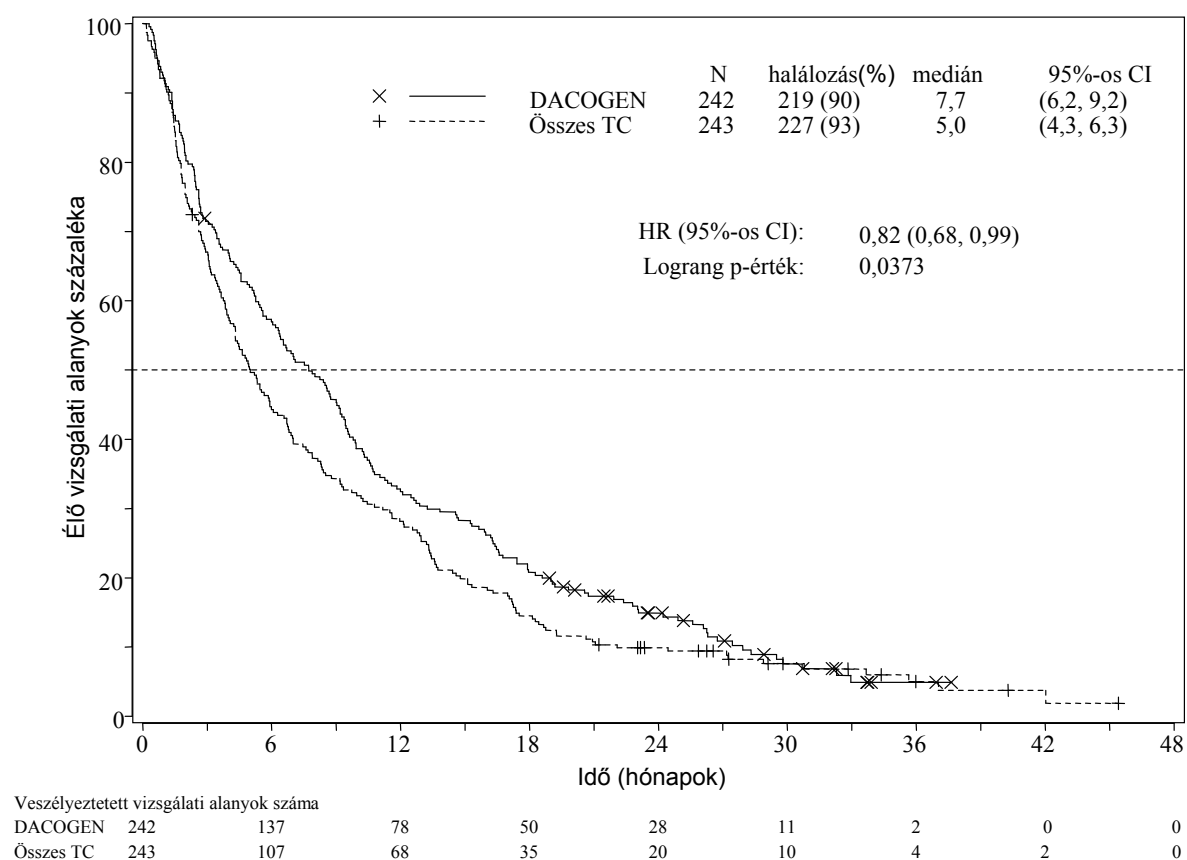
halálozás kockázata 15%-kal csökkent a Dacogen-karon (1. ábra). Amikor a cenzorálást végezték a potenciálisan betegséget módosító következő kezelés szempontjából (úgy mint indukciós kemoterápia vagy hipometiláló készítmény), a teljes túlélés értékelése a Dacogen-karon levőknél a halálozási kockázat 20%-os csökkenését mutatta [HR = 0,80, (95%-os CI: 0,64; 0,99), p-érték = 0,0437].

1. ábra: Teljes túlélés (ITT populáció)



A túlélési adatok egy további évvel később végzett értékelésekor a Dacogen hatása a teljes túlélésre klinikai javulást mutatott a TC-karhoz képest (7,7 hónap vs. 5,0 hónap, relatív hazard = 0,82, 95%-os CI: 0,68; 0,99, nominális p-érték = 0,0373, 2. ábra).

2. ábra: A teljes túlélési adatok további értékelése (ITT populáció)



Az ITT populáció elsődleges értékelése alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt a teljes remissziót elérők arányában (CR + CRp) a Dacogen-kar betegeinek a javára, 17,8% (43/242) a TC-karhoz képest, 7,8% (19/243). A kezelési különbség 9,9% (95%-os CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$ volt. A CR-t vagy CRp-t elérő betegeknél a legjobb válaszig eltelt idő medián értéke és a legjobb válasz időtartamának mediánja 4,3, illetve 8,3 hónap volt. A progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Dacogen-karon lévő betegeknél, 3,7 hónap (95%-os CI: 2,7; 4,6) a TC-kar betegeihez képest, 2,1 hónap (95%-os CI: 1,9; 3,1), relatív hazárd 0,75 (95%-os CI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Ezeket az eredményeket, valamint a további végpontokat a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A DACO-016 vizsgálat egyéb hatásossági végpontjai (ITT populáció)

Kimenetel	Dacogen n = 242	TC (kombinált csoport) n = 243	p-érték
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 = teljes remisszió; CRp = teljes remisszió részleges thrombocyta regenerációval; EFS (event-free survival) = eseménymentes túlélés; PFS (progression-free survival) = progressziómentes túlélés; OR (odds ratio) = esélyhányados; HR (hazard ratio) = relatív hazárd

- = nem értékelhető

^a hónap mediánként jelentett

^b 95%-os konfidencia intervallum

A teljes túlélés és a teljes remissziós arány az előzetesen meghatározott betegséghez kapcsolt alcsoportokban (pl. citogenetikai kockázat, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] szerinti érték, életkor, AML típusa és a vizsgálat megkezdésekor mért csontvelői blaszt szám) összhangban volt a teljes vizsgálati populáció eredményeivel.

A Dacogen alkalmazását kezdeti kezelésként is értékelték egy nyílt, egykarú II. fázisú vizsgálatban (DACO-017), 55, 60 évesnél idősebb, WHO beosztás szerinti AML-ben szenvedő betegeknél. Az elsődleges végpont a teljes remisszió (complete remission, CR) volt, amit független szakértő értékelt. A vizsgálat másodlagos végpontja a teljes túlélés volt. A Dacogen-t 1 órás intravénás infúzióban, 20 mg/m²-es dózisban adagolták naponta egyszer, 5 egymást követő napon, 4 hetenként ismételve. Az ITT értékelésekor 23,6%-os (95%-os CI: 13,2, 37) CR arányt figyeltek meg 13/55 Dacogen-nel kezelt betegnél. A CR-ig eltelt idő mediánja 4,1 hónap volt, és CR időtartamának medián értéke 18,2 hónap volt. A teljes túlélés mediánja 7,6 hónap (95%-os CI: 5,7; 11,5) volt az ITT populációban.

A Dacogen hatásosságát és biztonságosságát akut promyelocytás leukaemiában vagy központi idegrendszeri leukaemiában szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt, multicentrikus I/II. fázisú vizsgálat értékelt a Dacogen biztonságosságát és hatásosságát, citarabinnal történő szekvenciális alkalmazás esetén, legalább 1 hónapos, de 18 évesnél fiatalabb, relabáló vagy refrakter AML-ben szenvedő gyermekeknél. Összesen 17 beteget vontak be, akik ebben a vizsgálatban 20 mg/m² Dacogen-t kaptak, melyből 9 beteg 1 g/m² citarabint kapott, 8 betegnél a maximálisan tolerálható 2 g/m² dózisban alkalmazták a citarabint. Minden betegnél megszakították a vizsgálati kezelést. A kezelés megszakításának az okai a betegség progressziója (12 [70,6%] beteg), a betegek transzplantációra kerülése (3 [17,6%]), a vizsgáló döntése (1 [5,9%]) és „egyéb” (1 [5,9%]) ok volt. A jelentett mellékhatások összhangban álltak a Dacogen felnőtteknél megismert biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont). A negatív eredmények alapján a Dacogen-t nem szabad 18 évesnél fiatalabb, AML-ben szenvedő gyermekeknél alkalmazni, mivel a hatásosságot nem igazolták (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A decitabin populációs farmakokinetikai tulajdonságait 3 klinikai vizsgálatból összesítették, amit 45 AML-ben szenvedő vagy myelodysplasiás (MDS) betegen végeztek, 5 napos kezelési rend alkalmazásával. Minden vizsgálatban, az első kezelési ciklus 5. napján értékelték a decitabin populációs farmakokinetikáját.

Eloszlás

A decitabin farmakokinetikáját 1 órás intravénás infúzióban történt beadás után, lineáris, két kompartmentes modellel írták le, amit gyors kiürülés jellemzett a központi megoszlási térből, és viszonylag lassú eloszlás a perifériás térből. Egy átlagos beteg (70 kilogrammos testtömeg/1,73 m²-es testfelszín) esetén a decitabin farmakokinetikai tulajdonságait a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat: Populációs szintű farmakokinetikai analízis összegzése egy átlagos beteg esetén, aki naponta 1 órás Dacogen infúziót kap 20 mg/m² adagban, 5 napon át, 4 hetenként

Paraméter^a	Számított érték	95%-os CI
c _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{cum} (ng•h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (perc)	68,2	54,2 - 79,6

V _d _{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

^a A teljes adag ciklusonként 100 mg/m² volt.

A decitabin lineáris farmakokinetikát mutat intravénás infúziós beadást követően, a dinamikus egyensúlyi állapot koncentrációját 0,5 órán belül éri el. A szimulációs modell szerint, a farmakokinetikai tulajdonságok az időtől függetlenek voltak (azaz nem változtak ciklusról ciklusra), és nem figyeltek meg akkumulációt ezen adagolási rend mellett. A decitabin plazmafehérjéhez történő kötődése elhanyagolható (< 1%). A decitabin V_d_{ss}-je rákos betegeknél nagy, ami arra utal, hogy a perifériás szövetekbe is eloszlik. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy ez függene a kortól, kreatinin-clearance-től, összbilirubinszinttől vagy a betegségtől.

Biotranszformáció

A decitabint intracellulárisan a foszfokináz szakaszos foszforizációval aktiválja a megfelelő trifoszfátá, amit azután a DNS polimeráz beépít. *In vitro* metabolikus adatok és emberen végzett tömegegyensúlyi vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a citokróm P450 rendszer nem vesz részt a decitabin metabolizmusában. A metabolizmus elsődleges útvonala valószínűleg a citidin deaminázzal történő deaminálás a májban, vesében, bélhámsejtekben és a vérben. Az emberen végzett tömegegyensúlyi vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a változatlan decitabin, a plazma teljes radioaktivitásának megközelítőleg 2,4%-áért felel. A fő keringő metabolitok nem tűnnek farmakológiailag aktívnek. Ezen metabolitok jelenléte a vizeletben a magas teljes test clearance-szel és a vizelettel változatlan formában történő alacsony decitabin-ürüléssel együtt (az adag kb. 4%-a) arra utalnak, hogy a decitabin érzékelhetően *in vivo* metabolizálódik. *In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a decitabin a maximális terápiás adag 20-szorosát meghaladó plazmakoncentrációig (c_{max}) nem gátolja és nem indukálja a CYP450 enzimeket. Ennélfogva a CYP-mediálta gyógyszerek metabolizmusával történő interakció nem várható, és nem valószínű, hogy a decitabin kölcsönhatásba lép az ezen az úton metabolizálódó hatóanyagokkal. Továbbá az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a decitabin gyenge szubsztrátja a P-gp-nek.

Elimináció

A rákos betegeknél az intravénás beadást követő átlagos plazma-clearance > 200 l/óra volt, mérsékelt egyénekenkénti változékonysággal (a variációs koefficiens [coefficient of variation: CV] kb. 50%). A decitabin eliminációjában, úgy tűnik, csak kis szerepet játszik a változatlan formájú ürítés.

A tömegegyensúlyi vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a rákos betegeknek beadott radioaktív ¹⁴C-decitabin 90%-a (4% változatlan formában) a vizelettel választódik ki.

További információ különleges betegcsoportokra vonatkozóan

A vese- vagy májkárosodásnak, nemnek, életkornak vagy rassznak a decitabin farmakokinetikájára gyakorolt hatását szabályszerűen nem vizsgálták. A speciális betegcsoportokra vonatkozó információt a fent ismertetett 3 vizsgálat farmakokinetikai adataiból és egy, MDS-es betegeken végzett I. fázisú vizsgálatból származtatták (N = 14; 15 mg/m² x 3-órás, nyolcóránként x 3 naponta).

Idősek

A populációs farmakokinetikai értékelés azt mutatta, hogy a decitabin farmakokinetikája nem függ az életkortól (vizsgált életkor tartomány 40-87 év; a medián 70 év volt).

Gyermekek és serdülők

A decitabin populációs farmakokinetikai értékelése azt mutatta, hogy testméretre történő számítás után nincs különbség a decitabin farmakokinetikájában a gyermekgyógyászati AML-ben szenvedő betegek és a felnőtt, AML-ben vagy MDS-ben szenvedő betegek esetében.

Nem

A decitabin populációs farmakokinetikai értékelése nem mutatott semmilyen klinikailag releváns különbséget a férfiak és nők között.

Rassz

A legtöbb vizsgált beteg fehérbőrű volt. Ennek ellenére, a decitabin populációs farmakokinetikai értékelése azt mutatta, hogy a rassznak nincs nyilvánvaló hatása a decitabin expozícióra.

Májkárosodás

A decitabin farmakokinetikáját szabályszerűen nem vizsgálták májkárosodott betegeknél. Emberen végzett tömegegyensúlyi és a fent ismertetett *in vitro* vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a CYP enzimek valószínűleg nem játszanak szerepet a decitabin metabolizmusában. Továbbá populációs farmakokinetikai értékelésből származó, korlátozott mennyiségű adatok arra utaltak, hogy az összbilirubinszint széles értéktartománya ellenére nincs az összbilirubinszinttől jelentősen függő farmakokinetikai paraméter. Ennélfogva károsodott májfunkciójú betegek esetén nem valószínű a decitabin-expozícióra gyakorolt hatás.

Vesekárosodás

A decitabin farmakokinetikáját szabályszerűen nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A korlátozott mennyiségű, decitabin populációs farmakokinetikai adat arra utal, hogy nincs a normalizált kreatinin-clearance-től (ami a veseműködés jelzője) jelentősen függő farmakokinetikai paraméter. Ennélfogva károsodott vesefunkciójú betegek esetén nem valószínű a decitabin-expozícióra gyakorolt hatás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szabályszerű karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a decitabinnal. A szakirodalomból származó bizonyítékok arra utalnak, hogy a decitabinnak van karcinogén potenciálja. A hozzáférhető *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok adatai megfelelő mennyiségű bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy van a decitabinnak genotoxikus potenciálja. A szakirodalomból származó adatok arra is utalnak, hogy a decitabin a szaporodási ciklus minden szakaszára ártalmas, beleértve a fertilitást, a magzati fejlődést és a postnatales fejlődést. A patkányokon és nyulakon végzett, több ciklusos, ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy az elsődleges toxicitás a myelosuppressio volt, beleértve a csontvelőre kifejtett hatást, ami a kezelés felfüggesztésekor rendeződött. Gastrointestinalis toxicitást is megfigyeltek, valamint a hímek heresorvadását, ami nem szűnt meg a felépülési időszak alatt. A decitabin adása újszülött/ fiatal patkányokra hasonló általános toxicitást mutatott, mint az idősebb egyedeken. Az újszülött/ fiatal patkányok myelosuppressiót előidéző adagokkal történő kezelése nem volt hatással a neurobiológiai viselkedésre, fejlődésre és a szaporodó képességre. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

kálium-dihidrogén-foszfát (E340)
nátrium-hidroxid (E524)
sósav (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Elkészített és hígított oldat

A (10 ml steril injekcióhoz való vízben) elkészített koncentrátumot a feloldás után 15 percen belül tovább kell hígítani hűtött (2°C - 8°C) infúziós oldatok használatával. A beadást megelőzően ezt az

elkészített, intravénás infúziós célra hígított oldatot 2°C - 8°C-on legfeljebb 3 órán át, majd szobahőmérsékleten (20°C - 25°C) legfeljebb 1 órán át tárolható.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt az ajánlott időn belül fel kell használni. A felhasználó a felelős az ajánlott tárolási időért és feltételekért, valamint az aseptikus körülmények között történő feloldás biztosításáért.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es, tiszta, átlátszó I. típusú üvegből készült, butil gumidugóval és műanyag kupakkal ellátott, alumínium zárral lezárt, injekciós üveg, 50 mg decitabin tartalommal.

A csomag tartalma: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ajánlások a biztonságos kezelésre

Kerülni kell az oldat bőrrel való érintkezését és védőkesztyűt kell viselni. A citotoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó standard eljárásokat kell alkalmazni.

Elkészítési folyamat

A port aseptikusan 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A feloldás után ml-enként megközelítőleg 5 mg decitabint tartalmaz, melynek pH-ja 6,7-7,3. Az oldatot az elkészítés után hűtött infúziós oldatok használatával (9 mg/ml [0,9%-os] koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció) 15 percen belül tovább kell hígítani, a 0,15 – 1,0 mg/ml-es végső koncentrációig. A feloldást követő felhasználhatósági időtartamra és tárolásra vonatkozóan lásd a 6.3 pontot.

A Dacogen-t nem szabad más gyógyszerekkel azonos intravénás szereléken át infundálni.

Megsemmisítés

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/792/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. május 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dacogen 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
decitabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg decitabin injekciós üvegenként.
A feloldás után 1 ml koncentrátum 5 mg decitabint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: kálium-dihidrogén-foszfát (E340), nátrium-hidroxid (E524) és sósav.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Bontatlan injekciós üveg. Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
Az elkészített és hígított gyógyszer lejárati idejére vonatkozóan olvassa el a tájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/792/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Dacogen 50 mg por oldatos infúzióhoz
decitabin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Dacogen 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz decitabin

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Dacogen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dacogen alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Dacogen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dacogen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dacogen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Dacogen?

A Dacogen egy daganatellenes gyógyszer. A „decitabin” elnevezésű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Dacogen?

A Dacogen-t az úgynevezett akut mieloid leukémia (AML), egy bizonyos daganattípus kezelésére használják. Ez a daganattípus a vörösvérsejteket támadja meg. Dacogen-t fog kapni, ha Önél AML-t diagnosztizálnak. Kizárólag felnőtteknél alkalmazzák.

Hogyan hat a Dacogen?

A Dacogen a daganatsejtek szaporodását leállítja, meg is öli azokat.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van a Dacogen hatásával, vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt gyógyszert írták fel Önnek.

2. Tudnivalók a Dacogen alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Dacogen-t:

- ha allergiás a decitabinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha szoptat.

Ha bizonytalan abban, hogy a fent felsoroltak közül valamelyik vonatkozik-e Önre, a Dacogen alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Dacogen alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- alacsony a vérlemezke-, vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma,
- fertőzése van,

- májbetegsége van,
- súlyos vesebetegsége van,
- szívbetegsége van.

Ha bizonytalan abban, hogy a fent felsoroltak közül valamelyik vonatkozik-e Önre, a Dacogen alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Vizsgálatok vagy ellenőrzések

A Dacogen-kezelés megkezdése előtt és minden kezelési ciklus kezdetén vérvizsgálatokat fognak végezni. Ezek a vizsgálatok annak ellenőrzésére szolgálnak, hogy

- van-e Önnek elegendő vörsejtje, valamint
- máj- és veseműködése megfelelő-e.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mit jelent a vérvizsgálat eredménye.

Gyermekek és serdülők

A Dacogen 18 év alatti gyermekeknél vagy serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Dacogen

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Beleértve a vény nélkül beszerzett és gyógynövény-tartalmú készítményeket. Ez azért szükséges, mert a Dacogen befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer pedig befolyásolhatja a Dacogen hatását.

Terhesség és szoptatás

- Ha terhes vagy szoptat, illetve fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Ha terhes, nem szabad alkalmaznia a Dacogen-t, mivel az károsíthatja a magzatot. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes lesz a Dacogen-kezelés alatt.
- Ne szoptasson, ha Dacogen-t alkalmaz. Ez azért szükséges, mert nem ismert, hogy a gyógyszer átjut-e az anyatejbe.

Férfiak és nők termékenysége és a fogamzásgátlás

- A Dacogen alkalmazása alatt a férfiaknak nem szabad gyermeket nemzeniük.
- A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően legalább 3 hónapig.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés megkezdése előtt hímivarsejtjeit konzerválni kívánja.
- A nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt. Nem ismert, hogy a kezelés befejezése után mikortól biztonságos a nők számára a teherbe esés.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelés megkezdése előtt petesejtjeit le kívánja fagyasztatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Fáradtnak vagy gyengének érezheti magát a Dacogen alkalmazása után. Ha ez történik, ne vezessen gépjárművet, ne használjon semmiféle szerszámot vagy ne kezeljen gépeket.

A Dacogen káliumot és nátriumot tartalmaz

- Ez a gyógyszer 0,5 mmol káliumot tartalmaz injekciós üvegenként. A gyógyszer elkészítése után adagonként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz lényegében „káliummentes”.
- Ez a gyógyszer 0,29 mmol (6,67 mg) nátriumot (a konyhasó/asztali só fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. A gyógyszer elkészítése után adagonként 13,8 mg-138 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 0,7-7%-ának felel meg. Beszéljen kezelőorvosával, ha alacsony sótartalmú diétát tart.

3. Hogyan kell alkalmazni a Dacogen-t?

Olyan orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek a Dacogen-t, akit az ilyen típusú gyógyszerek beadására kiképeztek.

Mennyit kell alkalmazni?

- Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön Dacogen adagját. Ez függ a testmagasságától és a súlyától (testfelület).
- Az adag 20 mg/testfelület m².
- A Dacogen-t 5 napon át minden nap fogja kapni, azután 3 hét gyógyszer nélkül időszak következik. Ezt kezelési ciklusnak nevezik, és ez 4 hetenként ismétlődik. Szokás szerint legalább 4 kezelési ciklust fog kapni.
- Kezelőorvosa halaszthatja az Ön adagját és változtathatja a ciklusok teljes számát attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre.

Hogyan adják be a Dacogen-t?

Az oldatot vénába (infúzióként) adják. Ez egy óra hosszúra fog tartani.

Ha az előírtnál több Dacogen-t kapott

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túl sokat adnának Önnek (túladagolás), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat és kezeli azokat.

Ha elfelejt elmenni a megbeszélt Dacogen-kezelésre

Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, amilyen hamar csak lehet, beszéljen meg egy másikat. Ahhoz, hogy ez a gyógyszer a lehető leghatékonyabb legyen, fontos betartani az adagolási rendet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások jelentkezhetnek ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban.

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- láz: ez a fehérvérsejtek alacsony száma következtében kialakuló fertőzés jele lehet (nagyon gyakori).
- mellkasi fájdalom vagy légszomj (lázal vagy köhögéssel vagy anélkül): ezek következő betegségek jelei lehetnek: a tüdőgyulladás (nagyon gyakori) vagy annak egy bizonyos formája (intersticiális tüdőbetegség [gyakorisága nem ismert]) vagy kardiomiopátia (szívizombetegség [nem gyakori]), ami együtt járhat a bokák, a kezek, a lábak és a lábfejek duzzanatával.
- vérzés, beleértve a székletben megjelenő vért. Ez gyomor- vagy bélvérzés jele lehet (gyakori).
- nehezített mozgás, beszéd, beszédértés vagy látás; hirtelen erős fejfájás, görcs, a test bármely részén zsibbadás vagy gyengeség. Ezek a koponyán belüli vérzés jelei lehetnek (gyakori).
- nehézlégzés, az ajkak duzzanata, viszketés vagy bőrkiütés. Ezek allergiás (túlérzékenységi) reakció jelei lehetnek (gyakori).

Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fenti súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli.

A Dacogen egyéb mellékhatásai

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés,

- a test bármely részén fellépő további, baktérium, vírus vagy gomba okozta fertőzések,
- vérzés vagy könnyen kialakuló véraláfutás – ezek a vérlemezkék számának csökkenését (trombocitopénia) jelezhetik,
- fáradtság vagy sápadt kinézet – ezek a vörösvértestek számának csökkenését (anémia) jelezhetik,
- emelkedett vércukorszint,
- fejfájás,
- orrvérzés,
- hasmenés,
- hányás,
- hányinger,
- láz,
- rendellenes májfunkció.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vér baktériumok okozta fertőzése – ez a fehérvérsejtek alacsony számának a jele lehet,
- gyulladt orrüreg vagy orrfolyás, gyulladt arcüregek,
- fekélyek a szájban vagy a nyelven,
- magas bilirubinszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vörösvértestek, fehérvérsejtek és vérlemezkék számának csökkenése (páncitopénia),
- szívizombetegség,
- vörös, kiemelkedő, fájdalmas foltok a bőrön, láz, a fehérvérsejtszám emelkedése – ezek az akut lázas neutrofil dermatózis vagy Sweet-szindróma jelei lehetnek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- gyulladt bél (enterokolitisz, kolitisz és tiflitisz), olyan tünetekkel, mint a hasi fájdalom, puffadás vagy hasmenés. Az enterokolitisz vérmérgezéssel járó (széptikus) szövődményekhez vezethet, és végzetes kimenetelű lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dacogen-t tárolni?

- Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész felelős a Dacogen tárolásáért.
- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon vagy az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
- Az elkészítés után a koncentrátumot 15 percen belül hűtött infúziós oldatok használatával tovább kell hígítani. Az így elkészített hígított oldatot az alkalmazást megelőzően hűtőben, 2°C - 8°C-on, legfeljebb 3 órán át, majd szobahőmérsékleten (20°C - 25°C) legfeljebb 1 órán át tárolható.
- Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész a felelős a fel nem használt Dacogen megfelelő megsemmisítéséért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dacogen?

- A készítmény hatóanyaga a decitabin. Injekciós üvegenként 50 mg decitabint tartalmaz. 10 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az oldatos infúzióhoz való koncentrátum milliliterenként 5 mg decitabint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: kálium-dihidrogén-foszfát (E340), nátrium-hidroxid (E524), sósav (pH beállításához). Lásd 2. pont.

Milyen a Dacogen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dacogen fehér vagy csaknem fehér por, oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Az üvegből készült 20 ml-es injekciós üveg 50 mg decitabint tartalmaz. Dobozonként 1 injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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: +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 30

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
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. ELKÉSZÍTÉS

Kerülni kell az oldat bőrrel való érintkezését és védőkesztyűt kell viselni. A citoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó standard eljárásokat kell alkalmazni.

A port aszeptikus körülmények között, 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. A feloldás után milliliterenként megközelítőleg 5 mg decitabint tartalmaz, melynek pH-ja 6,7-7,3. Az oldatot az elkészítés után hűtött (2°C - 8°C) infúziós oldatok használatával (9 mg/ml [0,9%-os] koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os glükóz oldatos injekció) 15 percen belül tovább kell hígítani a 0,15 – 1,0 mg/ml-es végső koncentrációig.

A feloldást követő felhasználhatósági időtartamra és tárolásra vonatkozóan lásd a betegtájékoztató 5. pontját.

2. ALKALMAZÁS

Az elkészített oldatot 1 órán át intravénásan infúzióban kell beadni.

3. MEGSEMISÍTÉS

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál, a megmaradt oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírásoknak megfelelően kell végrehajtani.