

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dacogen 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit sisaldab 50 mg detsitabiini (*decitabinum*).

Pärast 10 ml süsteveega lahustamist sisaldab üks infusioonilahuse kontsentraadi milliliiter 5 mg detsitabiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 0,29 mmol naatriumi (E524).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (pulber infusioonilahuse valmistamiseks).

Valge või peaaegu valge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dacogen on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni kohaselt *de novo* või sekundaarselt diagnoositud äge müeloidne leukeemia (AML) ja kes ei ole standardse keemiaravi kandidaadid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dacogeni manustamist tuleb alustada kemoterapeutiliste ravimite kasutamises kogenud arsti juhendamisel.

Annustamine

Ravitsükklis manustatakse Dacogeni annuses 20 mg/m² kehapinna kohta veenisiseses infusioonina 1 tunni jooksul päevas viiel järjestikusel päeval (st kokku 5 annust ravitsükli kohta). Päevane koguannus ei tohi ületada 20 mg/m² kehapinna kohta ja ravitsükli koguannus ei tohi ületada 100 mg/m² kehapinna kohta. Kui annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata niipea kui võimalik. Tsüklit tuleb korrata iga 4 nädala tagant patsiendi kliinilise ravivastuse ja täheldatud toksilisuse alusel. Soovitav on patsiendi ravi vähemalt 4 tsükliga, kuid täieliku või osalise remissiooni saavutamine võib võtta rohkem kui 4 tsükli. Ravi võib jätkata patsiendi ravivastuse saavutamiseni, kuni ravi on kasulik või esineb stabiilne haigus, st kui puudub haiguse väljendunud progresseerumine.

Kui pärast 4 tsükli ei ole patsiendi hematoloogilised väärtused (nt trombotsüütide arv või neutrofiilide absoluutarv) taastunud ravieelsele tasemele või kui toimub haiguse progresseerumine (perifeerse vere blastide arvu suurenemine või luuüdi blastide arvu vähenemine), võib patsienti lugeda ravile mittealluvaks ja Dacogenile tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Premedikatsioon iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ei ole tavaravina soovituslik, ent on vajaduse korral lubatud.

Luuüdi supressiooni ja sellega seotud tüsistuste käsitus

Luuüdi supressioon ja luuüdi supressiooniga seotud kõrvaltoimed (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia ja palavikuga kulgev neutropeenia) on sagedased nii ravitud kui ka ravimata AMLiga patsientidel. Luuüdi supressiooni tüsistuste hulka kuuluvad infektsioonid ja veritsus. Ravi võib raviarsti äranägemisel edasi lükata, kui patsient kogeb luuüdi supressiooniga seotud tüsistusi nagu need, mida on allpool kirjeldatud:

- palavikuga kulgev neutropeenia (palavik $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ja neutrofiilide absoluutarv $< 1000/\mu\text{l}$);
- aktiivne viiruslik, bakteriaalne või seennakkus (st vajab intravenooset infektsioonivastast või ulatuslikku toetavat ravi);
- verejooks (seedetraktis, kuse-suguteedes, kopsuverejooks trombotsüütide arvuga $< 25\,000/\mu\text{l}$ või mis tahes verejooks kesknärvisüsteemis).

Ravi Dacogeniga võib jätkata niipea, kui need seisundid on paranenud või piisava raviga (infektsioonivastase ravi, vereülekannde või kasvufaktoritega) stabiliseerunud.

Kliinilistes uuringutes vajas ligikaudu kolmandik Dacogeni saanud patsientidest annuse edasilükkamist. Annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Lapsed

Dacogeni ei tohi kasutada AMLiga lastel vanuses < 18 aastat, sest ravimi efektiivsus ei ole tõestatud. Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Annuse kohandamise vajadust maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud. Kui ilmneb maksakahjustuse süvenemine, tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Annuse kohandamise vajadust neerukahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Dacogeni manustatakse veenisiseses infusioonina. Tsentraalne veenikateeter ei ole vajalik.

Juhiseid ravimi manustamiseelseks valmistamiseks ja lahjendamiseks vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus detsitabiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luuüdi supressioon

AMLiga patsientidel esinevad luuüdi supressioon ja luuüdi supressiooni tüsistused, sealhulgas infektsioonid ja veritsus, võivad ravi ajal Dacogeniga ägeneda. Seetõttu on patsientidel suurem risk tõsiste infektsioonide tekkeks (mistahes patogeeni, nt bakter, seen ja viirus, tõttu), mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe ravida.

Kliinilistes uuringutes esines enamikul patsientidest algselt 3./4. astme müelosupressioon. Enamikul esialgsete 2. astme kõrvalekalletega patsientidel täheldati müelosupressiooni süvenemist ja seda esines sagedamini kui 1. või 0. astme kõrvalekalletega patsientidel. Dacogenist põhjustatud luuüdi supressioon on pöörduv. Kliinilise näidustuse alusel ja enne iga ravitsükli tuleb regulaarselt määrata

täisvere analüüs ning trombotsüütide arv. Luuüdi supressiooni või selle tüsistuste esinemisel võib ravi Dacogeniga katkestada ja/või rakendada vajaduse korral toetavaid meetmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Detsitabiini saavatel patsientidel on teatatud põletikulise etioloogiaga interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) (sh kopsu infiltraadid, organiseeruv pneumoonia ja kopsufibroos) juhtudest. Pulmonaalsete sümptomite ägeda alguse või seletamatu süvenemisega patsiente on vaja hoolikalt jälgida, et välistada IKH. Kui IKH esinemine kinnitatakse, tuleb alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks määratud. Dacogeni manustamisel maksakahjustusega patsientidele ja patsientidele, kellel tekivad maksakahjustuse nähud või sümptomid, tuleb olla ettevaatlik. Maksafunktsiooni analüüse peab tegema enne ravi alustamist ja enne iga ravitsükli, samuti kliinilise näidustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustus

Kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Dacogeni manustamisel raske neerukahjustusega patsientidele [kreatiniini kliirens (CrCl) < 30 ml/min] tuleb olla ettevaatlik. Neerufunktsiooni analüüse peab tegema enne ravi alustamist ja enne iga ravitsükli, samuti kliinilise näidustuse korral (vt lõik 4.2).

Südamehaigus

Südame raske paispuudulikkuse või kliiniliselt ebastabiilse südamehaiguse anamneesiga patsiendid arvati kliinilistest uuringutest välja ning seetõttu ei ole Dacogeni ohutus ja efektiivsus nendel patsientidel kindlaks tehtud. Turuletulekujärgselt on teatatud kardiomüopaatia juhtudest koos südame dekompensatsiooniga, mis mõnel juhul olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist, annuse vähendamist või korrigeerivat ravi. Patsiente (eeskätt neid, kellel on anamneesis südamehaigus) tuleb jälgida südamepuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes.

Diferentseerumissündroom

Detsitabiini saanud patsientidel on teatatud diferentseerumissündroomist (teise nimega retinoehappe sündroom). Diferentseerumissündroom võib põhjustada surma (vt lõik 4.8). Esimeste diferentseerumissündroomile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kortikosteroidide suurte annuste intravenoosset manustamist ja hemodünaamika jälgimist. Tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist Dacogeniga kuni sümptomite lahenemiseni ja ravi taasalustamisel on soovitatav ettevaatus.

Abiained

See ravim sisaldab viaali kohta 0,5 mmol kaaliumi. Pärast lahustamist ja intravenoosseks manustamiseks mõeldud infusioonilahuse lahjendamist sisaldab ravim vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba”.

See ravim sisaldab viaali kohta 0,29 mmol (6,67 mg) naatriumi. Pärast lahustamist ja intravenoosseks manustamiseks mõeldud infusioonilahuse lahjendamist sisaldab ravim (sõltuvalt infusioonivedeliku lahjendusest) 13,8 mg...138 mg (0,6...6 mmol) naatriumi annuse kohta, mis on võrdne 0,7...7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpävasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke kliinilisi koostoimete uuringuid detsitabiiniga läbi viidud ei ole.

Esineb koostoimete võimalus teiste ravimitega, mis aktiveeritakse samuti järjestikuse fosforüülimise teel (rakusisese fosfokinaasi tegevuse kaudu) ja/või mida metaboliseerivad ensüümid, mis osalevad detsitabiini inaktiveerimises (nt tsütidiini deaminaas). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui neid toimeaineid kombineeritakse detsitabiiniga.

Samal ajal manustatavate ravimpreparaatide mõju detsitabiinile

Tsütokroom (CYP) 450 vahendatud metaboolsed koostoimed ei ole eeldatavad, sest detsitabiini ei metaboliseerita selle süsteemi kaudu, vaid oksüdatiivse deamiinimise teel.

Detsitabiini mõju samal ajal manustatavatele ravimpreparaatidele

Arvestades selle väikest seondumist plasmavalkudega *in vitro* (< 1%), on ebatõenäoline, et detsitabiin tõrjub samal ajal manustatavad ravimpreparaadid plasmavalkudelt välja. Detsitabiin on nõrk P-gp vahendatud transpordi inhibiitor *in vitro* ja seetõttu ei eeldata, et see mõjutab samal ajal manustatavate ravimpreparaatide P-gp vahendatud transporti (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Detsitabiini genotoksilisuse tõttu (vt lõik 5.3) peavad viljastumisvõimelised naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältima rasestumist ravi ajal Dacogeniga ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mehed peavad ravi ajal Dacogeniga ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte eostama last (vt lõik 5.3).

Detsitabiini kasutamist koos hormonaalsete kontratseptiividega ei ole uuritud.

Rasedus

Dacogeni kasutamisest rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Uuringud on näidanud, et detsitabiin on rottidel ja hiirtel teratogeenne (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Põhinedes loomkatsete tulemustel ja ravimi toimemehhanismil, ei tohi Dacogeni kasutada raseduse ajal ja viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kõik rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist tegema rasedustesti. Kui Dacogeni kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimpreparaadi tarvitamise ajal, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas detsitabiin või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Dacogen on imetamise ajal vastunäidustatud; seetõttu, kui on vajalik ravi selle ravimiga, tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Detsitabiini mõju kohta inimese viljakusele andmed puuduvad. Mittekliinilistes loomkatsetes mõjutab detsitabiin isaste loomade viljakust ja on mutageenne. Võimaliku viljatuks jäämise ohu tõttu ravi tagajärjel Dacogeniga tuleb meestel enne ravi alustamist mõelda sperma konserveerimise ja viljastumisvõimelistel naistel munarakkude külmsäilitamise üle.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dacogen mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et neil võib ravi ajal esineda kõrvaltoimeid, nt aneemia. Seetõttu tuleb autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 35\%$) on pürekсия, aneemia ja trombotsütopeenia.

Kõige sagedamad 3./4. astme kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) on kopsupõletik, trombotsütopeenia, neutropeenia, palavikuga kulgev neutropeenia ja aneemia.

Kliinilistes uuringutes esines 30%-l Dacogeniga ravitud patsientidest ja 25%-l võrdlusravimiga ravitud patsientidest kõrvaltoimeid, mille lõpptulemuseks oli surm ravi ajal või 30 päeva jooksul pärast viimast uuringuravimi annust.

Dacogeni ravirühmas esines naistel kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist sagedamini kui meestel (43% vs. 32%).

Kõrvaltoimete tabel

Dacogeniga ravitud 293-l AMLiga patsiendil teatatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1. Järgnev tabel kajastab andmeid AMLi kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest kogemusest. Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Dacogeni kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteem	Esinemis-sagedus (kõik astmed)	Kõrvaltoime	Esinemissagedus	
			Kõik astmed ^a (%)	Astmed 3...4 ^a (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	kopsupõletik*	24	20
		urolinfektsioon*	15	7
		kõik muud infektsioonid (viiruslikud, bakteriaalsed, seentest põhjustatud)*, ^{b,c,d}	63	39
	Sage	septiline šokk*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusiit	3	1
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Teadmata	diferentseerumissündroom	Teadmata	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	palavikuga kulgev neutropeenia*	34	32
		neutropeenia*	32	30
		trombotsütopeenia *, ^e	41	38
		aneemia	38	31
		leukopeenia	20	18
	Aeg-ajalt	pantsütopeenia*	< 1	< 1
Immuunsüsteemi häired	Sage	ülitundlikkus, sealhulgas anafülaktiline reaktsioon ^f	1	< 1
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	hüperglükeemia	13	3
Närvisüsteemi häired	Väga sage	peavalu	16	1
Südame häired	Aeg-ajalt	kardiomiopaatia	< 1	< 1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	ninaverejooks	14	2
	Teadmata	interstitsiaalne kopsuhaigus	Teadmata	Teadmata
Seedetrakti häired	Väga sage	kõhulahtisus	31	2
		oksendamine	18	1
		iiveldus	33	< 1
	Sage	stomatiit	7	1
	Teadmata	enterokoliit, sealhulgas neutropeeniline koliit, tüfliit*	Teadmata	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	maksafunktsiooni kõrvalekalded	11	3
	Sage	hüperbilirubineemia ^g	5	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	äge febriline neutrofiilne dermatosis (Sweeti sündroom)	< 1	NA

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	püreksia	48	9
---	-----------	----------	----	---

- ^a Raskeim aste Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete ühtse terminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) järgi.
- ^b V.a pneumoonia, kuseteede infektsioon, sepsis, septiline šokk ja sinusiit.
- ^c Kõige sagedamini teatatud „muud infektsioonid“ uuringus DACO-016 olid oraalne herpes, kandidoos suus, farüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, tselluliit, bronhiit, nasofarüngiit.
- ^d Sealhulgas nakkuslik enterokoliit.
- ^e Sealhulgas trombotsütopeeniaga seotud veritsus, ka surmaga lõppenud juhtumid.
- ^f Sealhulgas eelistatud terminid ülitundlikkus, ravimite ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, anafülaktoidne reaktsioon, anafülaktoidne šokk.
- ^g AML ja müelodüsplastilise sündroomi (*myelodysplastic syndrome*, MDS) kliinilistes uuringutes oli hüperbilirubineemiast teatamise sagedus kõigi raskusastmete puhul 11% ja 3...4. raskusastme puhul 2%.
- * Sisaldab surmaga lõppenud juhte.
- NA = Ei kohaldata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogilised kõrvaltoimed

Kõige sagedamad Dacogeniga seotud hematoloogilised kõrvaltoimed on palavikuga kulgev neutropeenია, trombotsütopeenia, neutropeenია, aneemia ja leukopeenia.

Detsitabiini saavatel patsientidel teatati tõsise trombotsütopeenia kontekstis sellistest tõsistest veritsusega seotud ning mõnel juhul surmaga lõppenud kõrvaltoimetest nagu kesknärvisüsteemi (KNS) verejooks (2%) ja seedetrakti (GI) verejooks (2%).

Hematoloogilisi kõrvaltoimeid tuleb ohjata rutiinse täisvere näitajate jälgimisega ja vajaduse korral varajase toetava ravi manustamisega. Toetav ravi sisaldab neutropeenია korral profülaktiliselt antibiootikumide ja/või kasvufaktorite (nt G-CSF) toetavat manustamist ning vereülekanne aneemia või trombotsütopeenia korral kohalike ravijuhiste järgi. Detsitabiini manustamise edasilükkamise kohta vt lõik 4.2.

Infektsioonide ja infestatsioonidega seotud kõrvaltoimed

Detsitabiini saavatel patsientidel teatati tõsistest infektsiooniga seotud kõrvaltoimetest, mis võisid olla potentsiaalselt surmaga lõppevad, nagu septiline šokk, sepsis, pneumoonia ja muud infektsioonid (viraalsed, bakteriaalsed ja seennakkused).

Seedetrakti häired

Ravi ajal detsitabiiniga on teatatud enterokoliidi, sealhulgas neutropeenilise koliidi ja tüfliidi esinemisest. Enterokoliit võib põhjustada septilisi tüsistusi ja lõppeda surmaga.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Detsitabiini saavatel patsientidel on teatatud põletikulise etioloogiaga interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) (sh kopsu infiltraadid, organiseeruv pneumoonia ja kopsufibroos) juhtudest.

Diferentseerumissündroom

Detsitabiini saanud patsientidel on teatatud diferentseerumissündroomist (teise nimega retinoehappe sündroom). Diferentseerumissündroom võib põhjustada surma; sümptomite ja kliiniliste leidude hulka kuuluvad respiratoorne distress, kopsuinfiltraadid, palavik, lööve, kopsuturse, perifeersed tursed, kiire kehakaalu suurenemine, pleuraefusioonid, perikardiefusioonid, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire. Diferentseerumissündroom võib esineda koos kaasneva leukotsütoosiga või ilma. Samuti võivad esineda kapillaaride lekke sündroom ja koagulopaatia (vt lõik 4.4).

Lapsed

Laste puhul põhineb ohutuse hindamine piiratud ohutusandmetel, mis on saadud I/II faasi uuringust Dacogeni farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks retsidiveerunud või refraktaarse

AMLiga lastel (vanuses 1 kuni 14 aastat) (n = 17) (vt lõik 5.1). Selles laste uuringus uusi ohusignaale ei tuvastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub otsene üleannustamise kogemus inimesel ja spetsiifiline antidoot. Sellest hoolimata on kirjanduses avaldatud varajaste kliiniliste uuringuandmete põhjal 20 korda praegustest terapeutilistest annustest suuremate annuste puhul teatatud suurenenud luuüdi supressioonist, sealhulgas püsiv neutropeenia ja trombotsütopeenia. Toksilisus avaldub tõenäoliselt kõrvaltoimete ägenemisenä (peamiselt luuüdi supressioon). Üleannustamise ravi peab olema toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, pürimidiini analoogid;
ATC-kood: L01BC08

Toimemehhanism

Detsitabiin (5-asa-2'-deoksütsütidiin) on tsütidiini deoksünukleosiidi analoog, mis väikestes annustes pärssib selektiivselt DNA metüültransferaase, mille tulemusena tekib geeni promootori hüpometüleerimine ning kasvaja supressorgeenide võimalik reaktiveerumine, rakkude diferentseerumise soodustamine või rakkude vananemine, millele järgneb programmeeritud rakusurm.

Kliiniline kogemus

Dacogeni kasutamist uuriti avatud, randomiseeritud, mitmekeskuselises III faasi uuringus (DACO-016) WHO klassifikatsiooni kohaselt *de novo* äsja diagnoositud või sekundaarse AMLiga patsientidel. Dacogeni (n = 242) võrreldi valikulise raviga (TC, n = 243), mis sisaldas arsti soovitusel ja patsiendi valikul ainult toetavat ravi (n = 28; 11,5%) või 20 mg/m² tsütarabiini nahaalusi üks kord päevas 10 järjestikusel päeval ning seda ravitsükli korrati iga 4 nädala tagant (n = 215; 88,5%). Dacogeni manustati 1-tunnise veenisese infusioonina 20 mg/m² kohta üks kord päevas 5 järjestikusel päeval ja seda ravitsükli korrati iga 4 nädala tagant.

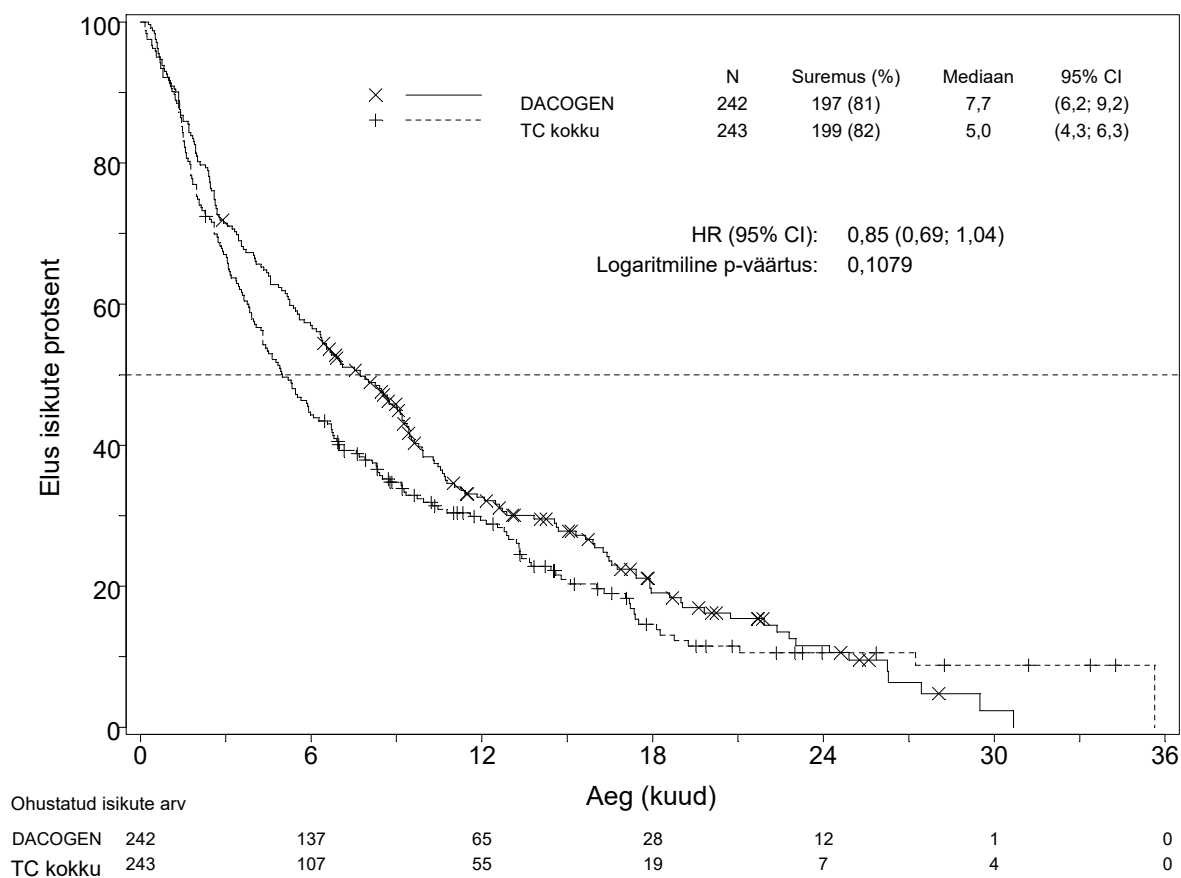
Isikud, keda peeti standardse induktsioonkemoterapia kandidaatideks, jäeti uuringust välja (vt alltoodud patsientide lähteandmed). Keskmise vanus ravikavatsuslikus populatsioonis (ITT) oli 73 aastat (vahemikus 64...91 aastat). 36%-l isikutest esines uuringu algul halb tsütogeneetika. Ülejäänud isikutel esines keskmise riskiga tsütogeneetika. Soodsa tsütogeneetikaga patsiente uuringusse ei võetud. 25%-l isikutest oli ECOG sooritusvõime ≥ 2 . 81%-l isikutest esines olulisi kaasuvaid haigusi (nt infektsioon, südame-, kopsukahjustus). Dacogeniga ravitud patsientide arv rassilise kuuluvuse alusel oli 209 (86,4%) valge ja 33 (13,6%) Aasia rassi esindajat.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teisene tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni määr, mida hindas sõltumatu ekspertrühm. Progressiooni- ja intsidendivaba elulemus oli kolmas tulemusnäitaja.

Keskmine üldine elulemus Dacogeniga ravitud ITT populatsioonis oli 7,7 kuud võrreldes 5,0 kuuga isikutel tsütarabiinirühmas (riskitiheduste suhe, *hazard ratio*, HR 0,85%; 95% CI: 0,69; 1,04; p = 0,1079). Erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid Dacogeni rühmas esines trend elulemuse paranemisele 15% suremusrisi langusega (joonis 1). Kui hindamisel võeti arvesse potentsiaalselt haigust muutva järelravi (st induktsioonkemoterapia või hüpometüleeriva aine) piirangut, näitas

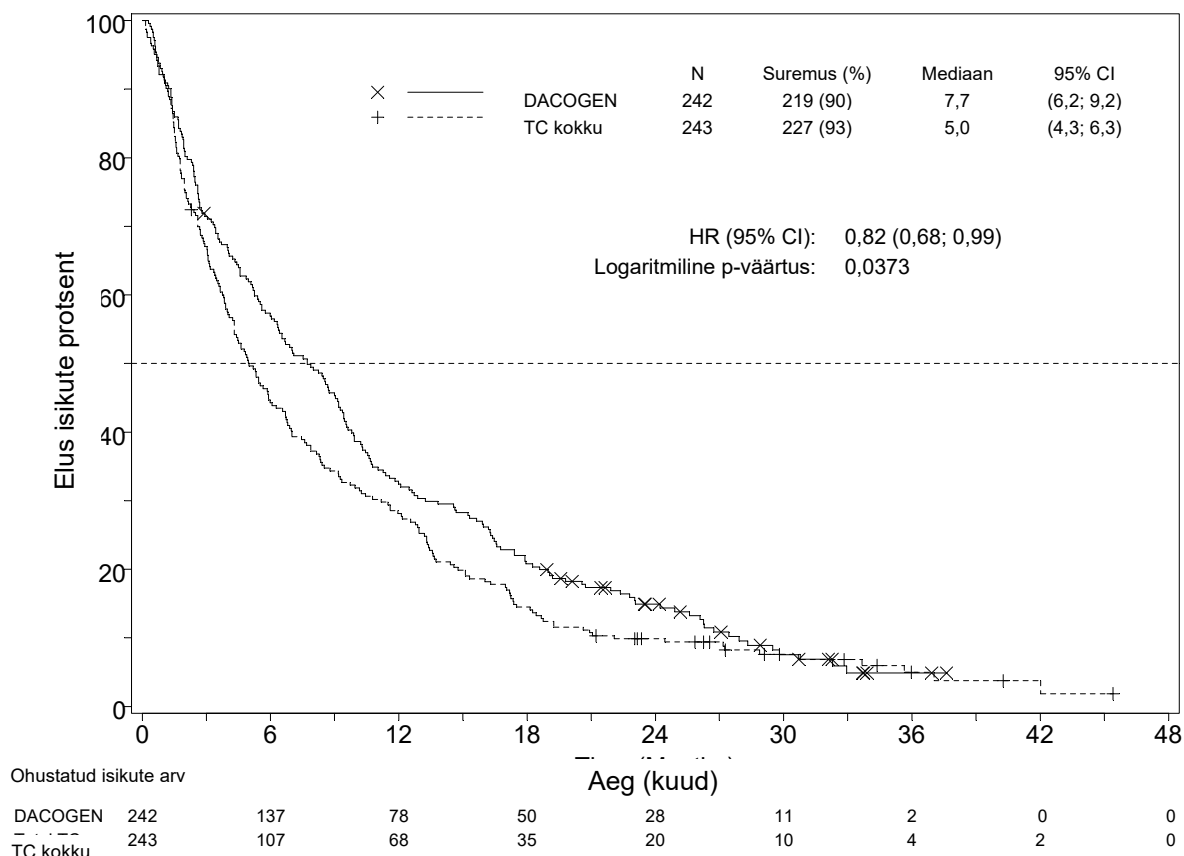
Dacogeni rühmas üldise elulemuse analüüs 20% suremusriski langust [HR = 0,80; 95% CI: 0,64; 0,99), p-väärtus = 0,0437)].

Joonis 1. Üldine elulemus (ITT populatsioonis)



Lõplike elulemuse andmete analüüsis ühe lisa-aastaga näitas Dacogen kliinilise paranemise efekti üldisele elulemusele võrreldes TC rühmaga (vastavalt 7,7 kuud võrreldes 5,0 kuuga, HR = 0,82; 95% CI: 0,68; 0,99; nominaalne p-väärtus = 0,0373; joonis 2).

Joonis 2. Lõplike üldise elulemuse andmete analüüs (ITT populatsioonis)



Põhinedes ITT populatsiooni esialgsel analüüsil, saavutati statistiliselt oluline erinevus täieliku remissiooni määras (CR + CRp) Dacogeni rühma isikute kasuks – 17,8% (43/242) võrreldes tsütarabiinirühma 7,8%-ga (19/243); ravierinevus 9,9% (95% CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$.

Mediaanaeg parima vastuseni ja parima vastuse mediaankestus nendel patsientidel, kes saavutasid CR või CRp, oli vastavalt 4,3 ja 8,3 kuud. Progressioonivaba elulemus oli Dacogeni rühma isikutel oluliselt pikem – 3,7 kuud (95% CI: 2,7, 4,6) võrreldes tsütarabiinirühma 2,1 kuuga (95% CI: 1,9, 3,1), riskitiheduste suhe 0,75 (95% CI: 0,62, 0,91), $p = 0,0031$. Need tulemused ja ka teised tulemusnäitajad on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Teised DACO-016 uuringu efektiivsuse tulemusnäitajad (ITT populatsioon)

Tulemused	Dacogen n = 242	TC (kombineeritud rühm) n = 243	p-väärtus
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 = täielik remissioon; CRp = täielik remissioon puuduliku trombotsüütide taastumisega; EFS = intsidendivaba elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus; OR = šansside suhe; HR = riskitiheduste suhe

- = ei ole hinnatav

^a Esitatud kui kuude mediaan

^b 95% usaldusvahemik

Üldine elulemus ja täieliku remissiooni määrad eelnevalt määratletud haigusega seotud alarühmades (st tsütogeenniline risk, ECOG tulemus, vanus, AMLi tüüp ja luuüdi blastide arvu algmäär) olid kooskõlas kogu uuringupopulatsiooni tulemustega.

Samuti hinnati Dacogeni kasutamist esmase ravimina avatud ühe rühmaga II faasi uuringus (DACO-017) 55 isikul vanuses üle 60 aasta, kellel esines WHO klassifikatsiooni kohaselt AML. Esmase tulemusnäitaja oli täieliku remissiooni (CR) määr, mida hindas sõltumatu ekspertrühm. Uuringu teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Dacogeni manustati 1-tunnise veenisisesse infusioonina 20 mg/m² kohta üks kord päevas 5 järjestikusel päeval, ravitsükli korrati iga 4 nädala tagant. Ravikavatsuse analüüsis oli CRi määr 23,6% (95% CI: 13,2; 37) 13/55 Dacogeniga ravitud patsiendil. CRi mediaanaeg oli 4,1 kuud ja CRi mediaankestus 18,2 kuud. Üldise elulemuse mediaan ITT populatsioonis oli 7,6 kuud (95% CI: 5,7; 11,5).

Dacogeni efektiivsust ja ohutust ei ole hinnatud ägeda promüelotsütaarse leukeemia või kesknärvisüsteemi leukeemiaga patsientidel.

Lapsed

I/II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus hinnati Dacogeni ohutust ja efektiivsust tsütarabiiniga järjestikusel manustamisel retsidiveerunud või refraktaarse AMLiga lastele vanuses 1 kuu kuni < 18 aastat. Uuringus osales kokku 17 isikut, kes said Dacogeni annuses 20 mg/m²; neist 9 isikut said tsütarabiini 1 g/m² ja 8 isikut said tsütarabiini maksimaalses talutavas annuses 2 g/m². Kõik isikud katkestasid uuringuravi. Ravi katkestamise põhjusteks olid haiguse progresseerumine (12 [70,6%] isikut), isikute suunamine transplantatsioonile (3 [17,6%]), uuringuarsti otsus (1 [5,9%]) ja „muu põhjus“ (1 [5,9%]). Teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas Dacogeni teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Nende negatiivsete tulemuste alusel ei tohi Dacogeni kasutada < 18-aastastel AMLiga lastel, sest ravimi efektiivsus ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Detsitabiini populatsiooni farmakokineetilised parameetrid põhinesid 45-l AMLi või müelodüsplastilise sündroomiga (MDS) patsiendil läbiviidud kolme kliinilise uuringu koondandmetel, kasutades viiepäevast raviskeemi. Igas uuringus hinnati detsitabiini farmakokineetilisi parameetreid esimese ravitsükli viiendal päeval.

Jaotumine

Detsitabiini farmakokineetikat 1-tunnise veenisisesse infusiooni järel kirjeldab lineaarne kahekambriiline mudel, mida iseloomustab ravimi kiire eritumine tsentraalsest kambriist ja suhteliselt aeglane jaotumine perifeersest kambriist. Keskmise patsiendi (70 kg, kehapindala 1,73 m²) detsitabiini farmakokineetilised parameetrid on loetletud alljärgnevas tabelis 3.

Tabel 3. Iga päev 20 mg/m² Dacogeni 1-tunnise infusioonina iga 4 nädala tagant 5 päeva jooksul raviks saava keskmise patsiendi populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kokkuvõte

Parameeter ^a	Eeldatav väärtus	95% CI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5...129
AUC ₀₋₂₄ (ng/h/ml)	580	480...695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2...79,6
V _{dss} (l)	116	84,1...153
CL (l/h)	298	249...359

^a Koguannus ravitsükli kohta oli 100 mg/m²

Detsitabiinile on omane lineaarne farmakokineetika ja veenisese infusiooni järel saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 0,5 tunniga. Põhinedes mudeli simulatsioonil, olid farmakokineetilised parameetrid ajast sõltumatud (st ei muutunud tsüklite vahel) ja selle raviskeemiga ei täheldatud ravimi kuhjumist. Detsitabiini seondumine plasmavalkudega ei ole märkimisväärne ($< 1\%$). Detsitabiini V_{dss} vähipatsientidel on suur, mis viitab ravimi jaotumisele perifeersetes kudedes. Sõltuvust vanusest, kreatiniini kliirensist, üldbilirubiinist või haigusest ei tuvastatud.

Biotransformatsioon

Rakusiseselt aktiveeritakse detsitabiin fosfokinaasi aktiivsuse kaudu läbi järjestikuse fosforüülmise vastavaks trifosfaadiks, mis seejärel seotakse DNA polümeraasi poolt. *In vitro* metabolismi andmed ja inimestel läbi viidud massitasakaalu uuringute tulemused viitasid, et tsütokroom P450 süsteem detsitabiini metabolismis ei osale. Peamiseks metabolismirajaks on tõenäoliselt deamiinimine tsütidiindeaminaasi poolt maksas, neerudes, seedetrakti epiteelis ja veres. Inimestel läbi viidud massitasakaalu uuringud näitasid, et detsitabiin muutumatul kujul plasmas moodustab 2,4% kogu radioaktiivsusest plasmas. Arvatakse, et peamistel veres ringlevatel metaboliitidel puudub farmakoloogiline aktiivsus. Nende metaboliitide olemasolu uriinis koos suure kogukliirensi ja uriinis muutumatul kujul esineva detsitabiini vähene eritumine uriiniga ($\sim 4\%$ annusest) viitab sellele, et detsitabiin metaboliseerub märgatavalt *in vivo*. *In vitro* uuringud näitavad, et detsitabiin ei inhibeeri ega indutseeri CYP 450 ensüüme terapeutilises maksimaalses plasmakontsentratsioonis (C_{max}) rohkem kui 20 korda. Seega, CYP vahendatud metaboolsed koostoimed ei ole eeldatavad ja detsitabiin tõenäoliselt ei interakteeru ainetega, mida metaboliseeritakse nende radade kaudu. Lisaks näitavad *in vitro* andmed, et detsitabiin on nõrk P-gp substraat.

Eritumine

Veenisese manustamise järgne keskmine plasmakliirens vähipatsientidel oli > 200 l/h mõõduka patsientidevahelise kõikumusega [variatsioonikordaja (CV) on ligikaudu 50%]. Tundub, et ravimi eritumine muutumatul kujul mängib detsitabiini eritumises ainult väikest osa.

Tulemused massitasakaalu uuringust vähipatsientidel radioaktiivse ^{14}C -detsitabiiniga näitasid, et 90% manustatud detsitabiinist (4% ravimi muutumatul kujul) eritub uriiniga.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Neeru- või maksakahjustuse, soo, vanuse või rassi mõju detsitabiini farmakokineetikale ei ole nõuetekohaselt uuritud. Lisateavet patsientide erirühmade kohta saadi ülalpool märgitud kolme uuringu farmakokineetilistest andmetest ja ühest I faasi uuringust müelodüsplastilise sündroomiga isikutel ($N = 14$; $15 \text{ mg m}^2 \times 3$ tundi, iga 8 tunni järel $\times 3$ päeva).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline (FK) analüüs näitas, et detsitabiini farmakokineetika ei sõltu vanusest (uuritud vanusevahemik 40...87 aastat; mediaan 70 aastat).

Lapsed

Detsitabiini populatsiooni FK analüüs näitas, et pärast kehasuuruse arvesse võtmist puuduvad erinevused detsitabiini FK parameetrites AMLiga lastel võrreldes AMLi või MDSiga täiskasvanutega.

Sugu

Detsitabiini populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näita kliiniliselt olulist erinevust meeste ja naiste vahel.

Rass

Enamik uuritud patsientidest olid valge nahavärviga. Sellele vaatamata viitas detsitabiini saava populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et rassist ei ole ilmset mõju detsitabiini toimele.

Maksakahjustus

Detsitabiini farmakokineetikat ei ole maksakahjustusega patsientidel nõuetekohaselt uuritud. Üldmainitud patsientidel läbi viidud massitasakaalu uuringute ja *in vitro* uuringute tulemused viitasid,

et CYP ensüümid tõenäoliselt ei osale detsitabiini metabolismis. Lisaks viitasid piiratud andmed populatsiooni farmakokineetika analüüsist, et ei esine olulist farmakokineetiliste parameetrite sõltuvust üldbilirubiini kontsentratsioonist vaatamata üldbilirubiini erinevale tasemele. Seega ei ole tõenäoline, et maksakahjustusega patsientidel oleks detsitabiini toime teistsugune.

Neerukahjustus

Detsitabiini farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel nõuetekohaselt uuritud. Piiratud andmed populatsiooni farmakokineetika analüüsist viitasid sellele, et ei esine olulist farmakokineetiliste parameetrite sõltuvust normaliseeritud kreatiniini kliirensist, mis on neerufunktsiooni näitaja. Seega ei ole tõenäoline, et kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel oleks detsitabiini toime teistsugune.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Detsitabiiniga ei ole ametlikke kantserogeensusuuringuid läbi viidud. Kirjanduse andmed viitavad, et detsitabiinil on kantserogeenne potentsiaal. Olemasolevad andmed *in vitro* ja *in vivo* uuringutest esitavad piisavalt tõendeid, et detsitabiinil on genotoksiline potentsiaal. Kirjanduse andmed viitavad ka, et detsitabiinil on kahjulik mõju reproduktiivse tsükli kõikidele aspektidele, sealhulgas viljakusele, embrüo-loote ja sünnijärgsele arengule. Rottidel ja hiirtel läbi viidud mitmetsüklilised korduvannusega toksilisuse uuringud viitasid, et peamine toksilisus ilmneb luuüdi supressioonina, sealhulgas toimed luuüdile, mis oli ravi lõpetamisel pöörduv. Samuti täheldati seedetrakti toksilisust ja isastel loomadel munandite atroofiat, mis ei olnud pöörduv kavandatud taastumisperioodi järel. Detsitabiini manustamine vastsündinud/noortele rottidele näitas vanemate rottidega võrreldavat üldise toksilisuse profiili. Luuüdi supressiooni esilekutsuvate annuste manustamine vastsündinud/noortele rottidele ei mõjutanud neuroloogilis-käitumuslikku arengut ja paljunemisvõimet. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaaliumdivesinikfosfaat (E340)
Naatriumhüdroksiid (E524)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Lahustatud ja lahjendatud lahus

Kontsentraat (valmistatud 10 ml steriilse süsteveega) tuleb 15 minuti jooksul pärast valmistamist edasi lahjendada külma (2...8 °C) infusioonilahusega. Ettevalmistatud intravenooset infusioonilahust võib säilitada temperatuuril 2...8 °C maksimaalselt kuni 3 tundi, seejärel enne manustamist toatemperatuuril (20...25 °C) kuni 1 tund.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada eespool soovitatud aja jooksul. Kasutaja kohustus on järgida soovitatud säilitamisaega ja -tingimusi ning tagada, et lahuse valmistamine on toimunud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml läbipaistev värvitu I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 50 mg detsitabiini, on suletud butüülist kummikorgi ja alumiiniumkatte ning plastikust eemaldatava kaanega.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Soovitused ohutuks käitlemiseks

Naha kokkupuudet lahusega tuleb vältida ja kanda kaitsekindaid. Järgida tuleb standardset tsütotoksiliste ravimite käsitlemise korda.

Lahuse valmistamine

Pulber tuleb aseptiliselt lahustada 10 ml süstevees. Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust ligikaudu 5 mg detsitabiini pH-ga 6,7...7,3. 15 minuti jooksul pärast valmistamist tuleb lahust edasi lahjendada külma infusioonilahusega [9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus või 5% glükoosi süstelahus] ravimi lõppkontsentratsioonini 0,15...1,0 mg/ml. Kõlblikkusaega ja lahuse valmistamisjärgse säilitamise eritingimusi vt lõik 6.3.

Dacogeni ei tohi manustada sama veenitee/infusiooniliini kaudu koos teiste ravimitega.

Hävitamine

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/792/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.09.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dacogen 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
decitabinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg detsitabiini.
Pärast lahustamist sisaldab kontsentradi 1 ml 5 mg detsitabiini.

3. ABIAINED

Abiained: kaaliumdivesinikfosfaat (E340), naatriumhüdroksiid (E524) ja vesinikkloriidhape.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks.
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaal: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Lugege pakendi infolehte lahustatud ja lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/792/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dacogen 50 mg infusioonipulber
decitabinum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dacogen 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber detsitabiin (*decitabinum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dacogen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dacogeni kasutamist
3. Kuidas Dacogeni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dacogeni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dacogen ja milleks seda kasutatakse

Mis on Dacogen

Dacogen on vähivastane ravim. See sisaldab toimeainena detsitabiini.

Milleks Dacogeni kasutatakse

Dacogeni kasutatakse sellise vähiliigi, nagu ägeda müeloidse leukeemia ehk AMLi ravis. See on selline vähk, mis mõjutab teie vererakke. Teile manustatakse Dacogeni, kui teil diagnoositakse esimest korda AML. Seda manustatakse ainult täiskasvanutele.

Kuidas Dacogen toimib

Dacogen peatab vähirakkude kasvu ja hävitab vähirakke.

Kui teil on küsimusi Dacogeni toime kohta või miks seda ravimit teile määrati, pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne Dacogeni kasutamist

Dacogeni ei tohi kasutada

- kui olete detsitabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te toidate last rinnaga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage enne Dacogeni kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dacogeni kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- vereliistakute, vere puna- või valgeliblede vähesus;
- infektsioon;
- maksahaigus;
- tõsine neeruhaigus;
- südamehaigus.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage enne Dacogeni kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Dacogen võib põhjustada tõsist immuunreaktsiooni, mida nimetatakse diferentseerumissündroomiks (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Proovid või kontrollid

Enne ravi algust Dacogeniga ja enne iga ravitsükli võetakse teilt vereproov. Nende proovidega kontrollitakse, kas:

- teil on piisavalt vererakke ning
- kas teie maks ja neerud töötavad korralikult.

Küsi oma arstilt, mida teie vereanalüüsid tähendavad.

Lapsed ja noorukid

Dacogeni ei kasutata lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Dacogen

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka käsimüügiravimeid või taimseid preparaate. Seda seetõttu, et Dacogen võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Dacogeni toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Te ei tohi seda ravimit raseduse ajal kasutada, sest see võib kahjustada teie last. Kui olete rasestumisvõimeline, palub arst teil enne Dacogeniga ravi alustamist teha rasedustesti. Rääkige oma arstile, kui te jääte ravi ajal Dacogeniga rasedaks.
- Ärge imetage Dacogeni kasutamise ajal last, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Meeste ja naiste viljakus ning rasestumisvastased vahendid

- Mehed ei tohi ravi ajal Dacogeniga last eostada.
- Ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi peavad mehed kasutama tõhusat viljastumisvastast vahendit.
- Rääkige oma arstiga, kui te tahate lasta enne ravi algust oma spermat säilitada.
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Rääkige oma arstiga, kui te tahate lasta enne ravi algust oma munarakke külmutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Te võite ennast pärast Dacogeni kasutamist tunda väsinuna või nõrgana. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid.

Dacogen sisaldab kaaliumi ja naatriumi

- Ravim sisaldab 0,5 mmol kaaliumi ühes viaalis. Pärast ravimi ettevalmistamist sisaldab see vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes annuses, st see on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.
- Ravim sisaldab 0,29 mmol (6,67 mg) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. Pärast ravimi ettevalmistamist sisaldab see 13,8 mg...138 mg naatriumi ühes annuses. See on võrdne 0,7...7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Rääkige oma arstiga, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas Dacogeni kasutada

Dacogeni manustab teile arst või meditsiiniõde, keda on õpetatud sellist tüüpi ravimeid manustama.

Kui palju kasutada

- Teie arst määrab teie Dacogeni annuse. See sõltub teie pikkusest ja kaalust (keha pindalast).
- Annus on 20 mg/m² kehapiinna kohta.
- Teile manustatakse Dacogeni iga päev 5 päeva jooksul, seejärel on 3 ravivaba nädalat. Seda nimetatakse ravitsükliks ja seda korratakse iga 4 nädala tagant. Te läbite tavaliselt vähemalt 4 ravitsükli.
- Teie arst võib annuse manustamist edasi lükata ja muuta tsüklite koguarvu selle alusel, kuidas te ravile reageerite.

Kuidas Dacogeni manustatakse

Seda lahust manustatakse veeni (infusioonina). Selleks kulub aega 1 tund.

Kui te võtate Dacogeni rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile teie arst või meditsiiniõde. Ei ole tõenäoline, et teile manustatakse liiga palju (üleannus) ravimit ja teie arst jälgib teid kõrvaltoimete suhtes ning käsitleb neid vastavalt.

Kui te unustate Dacogeni võtta

Kui teil jääb visiit vahele, minge uuele visiidile niipea kui võimalik. Selleks, et ravim oleks võimalikult efektiivne, on oluline järgida annustamisskeemi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimiga võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõdele, kui te märkate ükskõik millist järgnevat tõsist kõrvaltoimet.

- Palavik: võib olla infektsiooni sümptom, mis on põhjustatud vere valgeliblede vähesusest (väga sage);
- valu rinnus või õhupuudus (koos palaviku või kõhaga või ilma): need võivad olla nähud, mis viitavad kopsuinfektsioonile, mida nimetatakse pneumooniaks (väga sage) või põletikuliste kopsudele (interstitsiaalne kopsuhaigus [sagedus teadmata]) või kardiomiopaatiale (südamelihase haigus [aeg-ajalt]), millega võivad kaasneda hüppeliigete, käte, jalgade ja labajalgade tursed;
- veritsus; sealhulgas veri väljaheites, võib olla mao- või sooleverejooksu sümptom (sage);
- raskused liikumisel, rääkimisel, arusaamisel või nägemisel; äkiline tõsine peavalu, krambid, ükskõik millise kehaosa tuimus või nõrkus. Need võivad olla peasisese verejooksu sümptomid (sage);
- hingamisraskus, huulte paistetus, sügelus või lööve: see võib olla tingitud allergilisest (ülitundlikkuse) reaktsioonist (sage).
- tõsine immuunreaktsioon (diferentseerumissündroom), mis võib põhjustada palavikku, kõha, hingamisraskust, löövet, vähenenud urineerimist, hüpotensiooni (madalat vererõhku), käte või jalgade turseid ja kiiret kehakaalu suurenemist (teadmata).

Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõdele, kui te märkate ükskõik millist eespool nimetatud tõsist kõrvaltoimet.

Dacogeni teised kõrvaltoimed on muuhulgas järgmised.

Väga sage (esineb rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kuseteede nakkus;
- muud bakterite, viiruste või seente põhjustatud nakkused mistahes kehaosas;
- kergem veritsuse või sinikate tekkimine võivad olla vereliistakute arvu vähenemise (trombotsütopeenia) sümptomid;

- väsimustunne või kahvatus võivad olla vere punaliblede arvu vähenemise (aneemia) sümptomid;
- veresuhkru kõrge tase;
- peavalu;
- ninaverejooksud;
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- iiveldus;
- palavik;
- maksafunktsiooni kõrvalekalded.

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10st)

- bakteritest põhjustatud verenakkus võib olla vere valgeliblede vähesuse sümptom;
- valulik või nohune nina, valulikud ninakõrvalurked;
- suu või keele haavandid;
- bilirubiini suur sisaldus veres.

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100st)

- vere puna- ja valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemine (pantsütopeenia);
- südamelihase haigus;
- punased, nahapinnast kõrgemal asuvad laigud, palavik, vere valgeliblede arvu suurenemine võivad olla ägeda palavikuga neutrofiilse dermatoosi ehk Sweeti sündroomi tunnused.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolte põletik (enterokoliit, koliit ja tüfliit), mille sümptomiteks on kõhuvalu, kõhupuhitus või kõhulahtisus. Enterokoliit võib põhjustada septilisi tüsistusi ja lõppeda surmaga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dacogeni säilitada

- Teie arst, meditsiiniõde või apteeker vastutavad Dacogeni säilitamise eest.
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni“/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Lahustatud kontsentraati tuleb 15 minuti jooksul lahjendada külma infusioonilahuse abil. Ettevalmistatud lahjendatud lahust võib säilitada külmikus temperatuuril 2...8 °C maksimaalselt kuni 3 tundi, seejärel enne manustamist toatemperatuuril (20...25 °C) kuni 1 tund.
- Teie arst, meditsiiniõde või apteeker vastutavad kasutamata Dacogeni õige hävitamise eest.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dacogen sisaldab

- Toimeaine on detsitabiin. Iga viaal sisaldab 50 mg detsitabiini. Pärast 10 ml süsteveega lahustamist sisaldab infusioonilahuse kontsentraadi üks milliliiter 5 mg detsitabiini.
- Teised koostisosad on kaaliumdivesinikfosfaat (E340), naatriumhüdrokksiid (E524) ja vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks). Vt lõik 2.

Kuidas Dacogen välja näeb ja pakendi sisu

Dacogen on valge või peaaegu valge pulber infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks. Seda turustatakse 20 ml klaasist viaalis, mis sisaldab 50 mg detsitabiini. Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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
contacto@its.jnj.com

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. RAVIMILAHUSE VALMISTAMINE

Naha kokkupuudet lahusega tuleb vältida ja kanda kaitsekindaid. Järgida tuleb standardset tsütotoksiliste ravimite käsitlemise korda.

Pulber tuleb aseptiliselt lahustada 10 ml süstevees. Pärast lahustamist sisaldab lahuse iga milliliiter ligikaudu 5 mg detsitabiini pHga 6,7...7,3. 15 minuti jooksul pärast lahuse valmistamist tuleb lahust edasi lahjendada külma (2...8°C) infusioonilahusega [9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus või 5% glükoosi süstelahus] ravimi lõppkontsentratsioonini 0,15...1,0 mg/ml. Kõlblikkusaega ja lahustamisjärgseid säilitamise eritingimusi vt pakendi infoleht lõik 5.

2. MANUSTAMINE

Manustage valmislahus veenisiseselt 1 tunni jooksul.

3. HÄVITAMINE

Viaal on ühekordseks kasutamiseks ja kogu üle jäänud lahus tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.