

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dacogen 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di decitabina.

Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni ml di concentrato contiene 5 mg di decitabina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 0,29 mmol di sodio (E524).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (Polvere per infusione).

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dacogen è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LAM) “*de novo*” o secondaria in base alla classificazione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione di Dacogen deve essere iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nell'utilizzo di medicinali chemioterapici.

Posologia

In un ciclo di trattamento, Dacogen viene somministrato ad una dose di 20 mg/m² di superficie corporea per infusione endovenosa della durata di un'ora, ripetuta giornalmente per 5 giorni consecutivi (vale a dire un totale di 5 dosi per ciclo di trattamento). La dose giornaliera totale non deve superare i 20 mg/m² e la dose totale per ciclo di trattamento non deve superare i 100 mg/m². Nel caso una dose non fosse somministrata, il trattamento deve essere ripreso il prima possibile. Il ciclo va ripetuto ogni 4 settimane in base alla risposta clinica del paziente e al grado di tossicità osservato. Si raccomanda di trattare i pazienti per un minimo di 4 cicli, anche se, per ottenere una remissione completa o parziale, possono essere necessari più di 4 cicli. Il trattamento può essere continuato finché si mantiene una risposta, il paziente continua a trarre benefici dal trattamento o la malattia si mantiene stabile, cioè non vi è evidenza di progressione.

Se dopo 4 cicli i valori ematologici del paziente (conta delle piastrine o conta assoluta dei neutrofili) non sono tornati ai livelli pre-trattamento o se si verifica una progressione della malattia (aumento della conta dei blasti periferici o peggioramento della conta dei blasti nel midollo osseo), il paziente può essere un *non-responder* e devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative al Dacogen.

La premedicazione per la prevenzione di nausea e vomito non è di norma raccomandata ma può essere somministrata, se necessario.

Gestione della mielosoppressione e delle complicanze associate

La mielosoppressione e gli eventi avversi ad essa correlati (trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febbrile) sono comuni sia nei pazienti con LAM trattati che non trattati.

Tra le complicanze della mielosoppressione vi sono infezioni e sanguinamento. A discrezione del medico, è possibile rinviare il trattamento se il paziente mostra complicanze associate alla mielosoppressione, come quelle descritte di seguito:

- Neutropenia febbrile (febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ e conta assoluta dei neutrofili $< 1.000/\mu\text{L}$)
- Infezione attiva virale, batterica o fungina (che richieda anti-infettivi per via endovenosa o misure di supporto generali)
- Emorragia (gastrointestinale, genito-urinaria, polmonare con piastrine $< 25.000/\mu\text{L}$, o qualsiasi emorragia del sistema nervoso centrale).

Il trattamento con Dacogen può essere ripreso non appena tali condizioni migliorano o vengono stabilizzate con un trattamento adeguato (terapia anti-infettiva, trasfusioni o fattori di crescita).

Negli studi clinici, per circa un terzo dei pazienti in trattamento con Dacogen è stato richiesto un ritardo nella somministrazione della dose.

Non è raccomandata la riduzione della dose.

Popolazione pediatrica

Dacogen non deve essere usato nei bambini con LAM di età inferiore a 18 anni in quanto la sua efficacia non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica. Non è stata valutata la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica. In caso di peggioramento della funzione epatica, monitorare attentamente i pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione renale. Non è stata valutata la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Dacogen viene somministrato per infusione endovenosa. Non è necessario utilizzare un catetere venoso centrale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla decitabina o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento (vedere Paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mielosoppressione

La mielosoppressione e le sue complicanze, comprese le infezioni e il sanguinamento che si verificano nei pazienti con LAM, possono essere esacerbate dal trattamento con Dacogen. Pertanto, i pazienti sono ad aumentato rischio di gravi infezioni (causate da un qualsiasi patogeno di origine batterica, fungina e virale), con potenziale esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e tempestivamente trattati.

Negli studi clinici, la maggior parte dei pazienti aveva una mielosoppressione al basale di Grado 3/4. Nei pazienti con alterazioni di Grado 2 al basale, è stato osservato un peggioramento della mielosoppressione nella maggior parte dei pazienti e più frequentemente rispetto a coloro che avevano alterazioni di Grado 1 o 0 al basale. La mielosoppressione causata da Dacogen è reversibile. E' necessario eseguire regolarmente l'emocromo e la conta delle piastrine, in base all'indicazione clinica e prima di ogni ciclo di trattamento. In presenza di mielosoppressione o delle sue complicanze, è possibile interrompere il trattamento con Dacogen e/o istituire misure di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

In pazienti trattati con decitabina sono stati riportati casi di malattia interstiziale polmonare (ILD) (inclusi infiltrati polmonari, polmonite organizzata e fibrosi polmonare) senza segni di eziologia infettiva. Deve essere effettuata un'attenta valutazione dei pazienti con un esordio acuto o con un inspiegabile peggioramento dei sintomi polmonari al fine di escludere ILD. Se ILD è confermata, deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

L'utilizzo in pazienti con compromissione epatica non è stato stabilito. Nei pazienti con compromissione epatica e nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di compromissione epatica si raccomanda cautela nella somministrazione di Dacogen. Si devono effettuare esami per la funzionalità epatica prima dell'inizio della terapia e prima di ogni ciclo di trattamento, come indicato clinicamente (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

L'utilizzo in pazienti con grave compromissione renale non è stato studiato. Nei pazienti con grave compromissione renale (*clearance* della creatinina [CrCl] < 30 ml/min.) si raccomanda cautela nella somministrazione di Dacogen. Si devono effettuare esami per la funzionalità renale prima dell'inizio della terapia e prima di ogni ciclo di trattamento, come indicato clinicamente (vedere paragrafo 4.2).

Patologie cardiache

I pazienti con storia di insufficienza cardiaca congestizia grave o patologia cardiaca clinicamente instabile sono stati esclusi dagli studi clinici e quindi, la sicurezza e l'efficacia di Dacogen in questi pazienti non sono state stabilite. In ambito post-marketing sono stati segnalati casi di cardiomiopatia con scompenso cardiaco, in alcuni casi reversibili dopo interruzione del trattamento, riduzione della dose o intervento terapeutico correttivo. I pazienti, in particolar modo coloro che presentano una storia di patologia cardiaca, devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca.

Sindrome da differenziazione

Sono stati riportati casi di sindrome da differenziazione (nota anche come sindrome da acido retinoico) in pazienti che assumevano decitabina. La sindrome da differenziazione può essere fatale (vedere paragrafo 4.8). Alla prima insorgenza di sintomi o segni indicativi di sindrome da differenziazione, si devono considerare il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa ad alte dosi e il monitoraggio emodinamico. Si deve prendere in considerazione la sospensione temporanea di Dacogen fino alla risoluzione dei sintomi e, se ripresa, si consiglia cautela.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 0,5 mmol di potassio per flaconcino. Dopo la ricostituzione e la diluizione della soluzione per infusione endovenosa, questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

Questo medicinale contiene 0,29 mmol (6,67 mg) di sodio per flaconcino. Dopo la ricostituzione e la diluizione della soluzione per infusione endovenosa, questo medicinale contiene tra 13,8-138 mg (0,6-6 mmol) di sodio per dose (a seconda del liquido di infusione utilizzato per la diluizione), equivalenti a 0,7-7% dell'assunzione massima giornaliera di 2 g di sodio raccomandata dall'OMS per gli adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi clinici formali di interazione farmacologica con la decitabina. Ci sono potenziali interazioni farmaco-farmaco con altri agenti che vengono anch'essi attivati da una fosforilazione sequenziale (attraverso l'attività intracellulare delle fosfochinasi) e/o metabolizzati da enzimi coinvolti nell'inattivazione della decitabina (ad esempio citidina deaminasi). Pertanto, si deve prestare attenzione se questi principi attivi sono somministrati in associazione a decitabina.

Azione sulla decitabina di medicinali co-somministrati

Non sono previste interazioni metaboliche mediate dal citocromo P450 (CYP) poiché il metabolismo della decitabina non è mediato da questo sistema bensì dalla deaminazione ossidativa.

Azione della decitabina su medicinali co-somministrati

Dato il suo basso legame *in vitro* con le proteine plasmatiche (< 1%), la decitabina non sembra spiazzare i medicinali co-somministrati dal loro legame con le proteine plasmatiche. E' stato dimostrato che la decitabina è un debole inibitore del trasporto mediato dalla P-gp *in vitro*, quindi è altresì improbabile che possa compromettere il trasporto mediato dalla P-gp dei medicinali co-somministrati (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

A causa del potenziale genotossico della decitabina (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci ed evitare una gravidanza se in trattamento con Dacogen e per i 6 mesi successivi al completamento del trattamento. Gli uomini devono usare misure contraccettive efficaci e devono essere avvisati di non concepire un figlio durante il trattamento con Dacogen e per 3 mesi dopo il termine del trattamento stesso (vedere paragrafo 5.3).

Non è stato studiato l'utilizzo di decitabina insieme a contraccettivi ormonali.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo di Dacogen in donne in gravidanza. Gli studi hanno mostrato che la decitabina è teratogena nei ratti e nei topi (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per gli esseri umani. In base ai risultati degli studi eseguiti sugli animali e sul suo meccanismo d'azione, Dacogen non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi efficaci. A tutte le donne in età fertile deve essere effettuato un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento. Se Dacogen viene somministrato durante la gravidanza, o se una paziente intraprende una gravidanza durante la terapia con il medicinale, la paziente deve essere debitamente informata dei rischi potenziali per il feto.

Allattamento

Non è noto se la decitabina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dacogen è controindicato durante l'allattamento e quindi, qualora fosse necessario iniziare un trattamento con questo medicinale, l'allattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti della decitabina sulla fertilità nella specie umana. Negli studi non clinici sugli animali, la decitabina altera la fertilità maschile ed è mutagena. Proprio per la possibilità di sterilità come conseguenza dalla terapia con Dacogen, prima di iniziare il trattamento, gli uomini devono informarsi sui metodi di conservazione dello sperma e le pazienti donne in età fertile sulla crioconservazione degli ovociti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dacogen altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati della possibile comparsa di effetti indesiderati durante il trattamento come l'anemia. Quindi, si raccomanda particolare cautela quando si è alla guida di veicoli o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate ($\geq 35\%$) sono piressia, anemia e trombocitopenia.

Le reazioni avverse più comuni di grado 3/4 ($\geq 20\%$) sono polmonite, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile e anemia.

Negli studi clinici il 30% dei pazienti in trattamento con Dacogen e il 25% dei pazienti nel braccio del farmaco di confronto hanno avuto eventi avversi con esito di morte durante il trattamento o entro 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio.

Nel gruppo in trattamento con Dacogen, c'è stata una più alta incidenza di interruzione del trattamento nelle donne rispetto agli uomini (43% verso 32%) a causa di eventi avversi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in 293 pazienti con LAM trattati con Dacogen sono riassunte nella Tabella 1. Essa contiene le reazioni avverse al farmaco osservate durante gli studi clinici condotti sulla LAM e dalla esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco individuate negli studi clinici con Dacogen

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazione avversa da farmaco	Frequenza	
			Tutti i gradi ^a (%)	Gradi 3-4 ^a (%)
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	polmonite*	24	20
		infezione del tratto urinario*	15	7
		Tutte le altre infezioni (virali, batteriche, fungine)*,b,c,d	63	39
	Comune	shock settico*	6	4
		sepsi*	9	8
		sinusite	3	1
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incl. cisti e polipi)	Non nota	sindrome da differenziazione	Non nota	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	neutropenia febbrile*	34	32
		neutropenia	32	30
		trombocitopenia*,e	41	38
		anemia	38	31
		leucopenia	20	18
	Non comune	pancitopenia*	< 1	< 1
Disturbi del sistema immunitario	Comune	ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche ^f	1	< 1

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperglicemia	13	3
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	mal di testa	16	1
Patologie cardiache	Non comune	cardiomiopatia	< 1	< 1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	epistassi	14	2
	Non nota	malattia interstiziale polmonare	Non nota	Non nota
Patologie gastrointestinali	Molto comune	diarrea	31	2
		vomito	18	1
		nausea	33	< 1
	Comune	stomatite	7	1
	Non nota	enterocolite, compresa la colite neutropenica, infiammazione del cieco*	Non nota	Non nota
Patologie epatobiliari	Molto comune	funzionalità epatica anormale	11	3
	Comune	iperbilirubinemia ^g	5	< 1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet)	< 1	NA
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	piressia	48	9

^a Classificazione in base al grado di gravità NCI-CTC (Criteri Comuni di Tossicità dell'Istituto Nazionale del Cancro)

^b Escluso polmonite, infezione del tratto urinario, sepsi, shock settico e sinusite.

^c Le "altre infezioni" più frequentemente riportate nello studio DACO-016 erano: herpes orale, candidosi orale, faringite, infezione del tratto respiratorio superiore, cellulite, bronchite, nasofaringite.

^d Incluso enterocolite infettiva.

^e La trombocitopenia comprende anche l'emorragia associata a trombocitopenia, compresi i casi con esito fatale

^f Compresi i termini d'elezione come ipersensibilità, ipersensibilità al medicinale, reazioni anafilattiche, shock anafilattici, reazione anafilattoide, shock anafilattoide.

^g In studi clinici in LAM e sindrome mielodisplastica (SMD), la frequenza riportata per iperbilirubinemia è stata 11% per Tutti i gradi e 2% per i Gradi 3-4.

* Comprende eventi con esito fatale

NA = Non applicabile

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse di tipo ematologico

Le reazioni avverse di tipo ematologico più comunemente riportate in associazione al trattamento con Dacogen sono neutropenia febbrile, trombocitopenia, neutropenia, anemia e leucopenia.

Sono state riportate in pazienti trattati con decitabina reazioni gravi correlate al sanguinamento, alcune delle quali con esito fatale, come emorragia del sistema nervoso centrale (SNC) (2%) ed emorragia gastrointestinale (GI) (2%), nel contesto di una trombocitopenia grave.

Le reazioni avverse di tipo ematologico vanno gestite tramite monitoraggio regolare dell'emocromo completo e tempestiva somministrazione di terapie di supporto, se richieste. In base alle linee guida, tali terapie prevedono una profilassi antibiotica e/o fattore di crescita (es. G-CSF) in caso di neutropenia, e trasfusioni in caso di anemia o trombocitopenia. Nelle situazioni in cui è necessario posticipare la somministrazione di decitabina, vedere il paragrafo 4.2.

Infezioni ed infestazioni

Nei pazienti che hanno assunto decitabina sono state riportate gravi reazioni avverse al farmaco infezione-correlate, con potenziale esito fatale, come ad esempio shock settico, sepsi, polmonite e altre infezioni (virali, batteriche, fungine).

Patologie gastrointestinali

Durante il trattamento con decitabina, sono stati segnalati casi di enterocolite, inclusa colite neutropenica e infiammazione del cieco. L'enterocolite può portare a complicanze settiche e può essere associata ad esiti fatali.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale (tra cui infiltrati polmonari, polmonite organizzata e fibrosi polmonare) senza segni di eziologia infettiva nei pazienti trattati con decitabina.

Sindrome da differenziazione

Sono stati riportati casi di sindrome da differenziazione (nota anche come sindrome da acido retinoico) in pazienti che assumevano decitabina. La sindrome da differenziazione può essere fatale e sintomi ed esiti clinici includono distress respiratorio, infiltrati polmonari, febbre, eruzione cutanea, edema polmonare, edema periferico, rapido aumento di peso, versamenti pleurici, versamenti pericardici, ipotensione e disfunzione renale. La sindrome da differenziazione può verificarsi con o senza leucocitosi concomitante. Possono verificarsi anche sindrome da perdita capillare e coagulopatia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici si basa su una serie limitata di dati sulla sicurezza provenienti da uno studio di fase I/II volto a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Dacogen nei pazienti pediatrici (età compresa tra 1 e 14 anni) con LAM recidivata o refrattaria (n = 17) (vedere paragrafo 5.1). In questo studio sulla popolazione pediatrica non sono state osservate nuove problematiche in termini di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non sono stati riportati casi diretti di sovradosaggio con Dacogen e non esiste un antidoto specifico. Tuttavia, i primi dati degli studi clinici pubblicati in letteratura con dosi oltre 20 volte superiori alla dose terapeutica attuale, hanno riportato un aumento della mielosoppressione con neutropenia e trombocitopenia prolungate. E' probabile che la tossicità si manifesti come esacerbazione delle reazioni avverse, prima tra tutte la mielosoppressione. In caso di sovradosaggio, intraprendere misure di supporto generali.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della pirimidina;
Codice ATC: L01BC08

Meccanismo d'azione

La decitabina (5-aza-2'-deossicitidina) è un analogo deossinucleoside della citidina che inibisce selettivamente le DNA metiltransferasi a basse dosi, determinando l'ipometilazione del promotore del

gene che può dar luogo a una riattivazione dei geni soppressori del tumore, a un'induzione della differenziazione cellulare o a una senescenza cellulare seguita da morte cellulare programmata.

Esperienza clinica

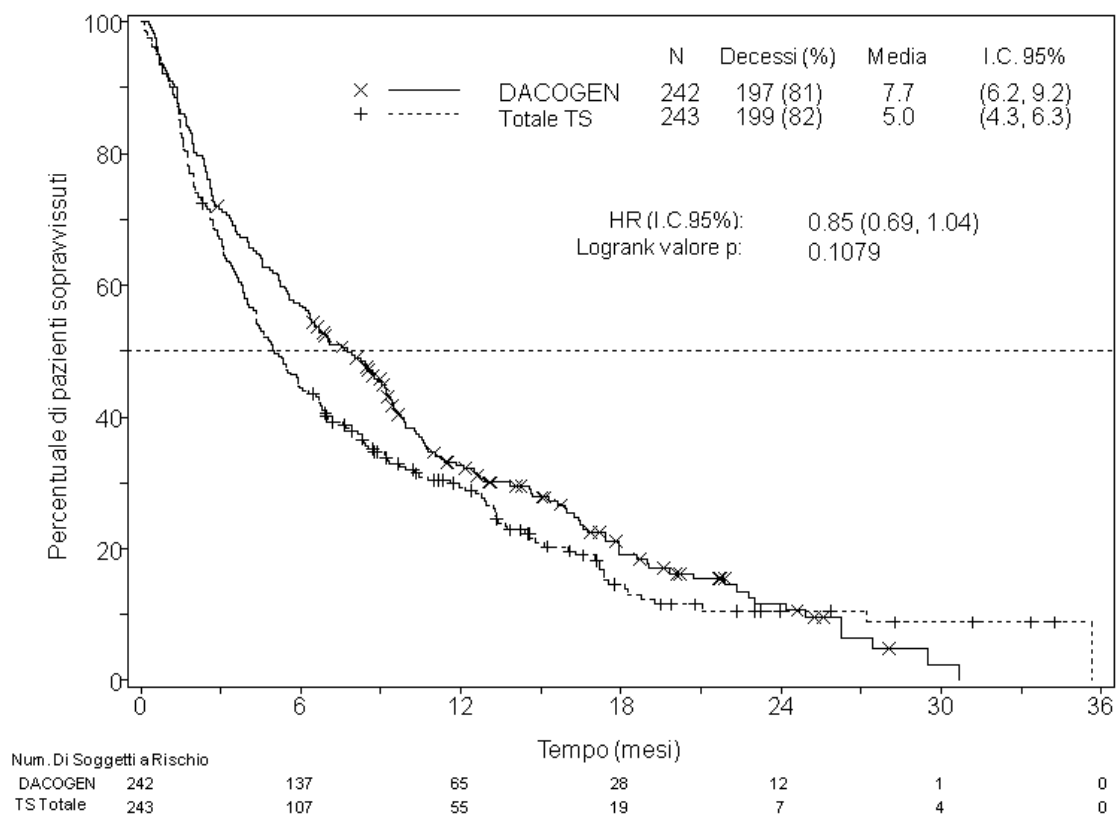
L'impiego di Dacogen è stato investigato in uno studio clinico di fase III in aperto multicentrico e randomizzato (DACO-016) condotto su pazienti con nuova diagnosi di LAM “*de novo*” o secondaria in base alla classificazione dell'OMS. Dacogen (N = 242) è stato messo a confronto con il trattamento scelto (TS, N = 243) dal paziente su consiglio del medico consistente o in una sola terapia di supporto (N = 28, 11,5%) o in 20 mg/m² di citarabina somministrata una volta al giorno per via sottocutanea per 10 giorni consecutivi ripetuta ogni 4 settimane (N = 215, 88,5%). Dacogen è stato somministrato per infusione endovenosa (della durata di 1 ora circa) di 20 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni consecutivi ripetuta ogni 4 settimane.

I pazienti candidati alla chemioterapia standard di induzione non sono stati inclusi nello studio, come mostrato dalle seguenti caratteristiche al basale. L'età media della popolazione *intent-to-treat* (ITT) era di 73 anni (intervallo compreso tra 64 e 91 anni). Il 36% dei pazienti presentava un rischio citogenetico basso al basale. Il resto dei pazienti presentavano un rischio citogenetico intermedio. I pazienti con citogenetica favorevole non sono stati inclusi in questo studio. Il 25% dei pazienti arruolati aveva un punteggio del *performance score* ≥ 2 secondo la scala ECOG. L'81% dei pazienti presentava delle comorbidità significative (es. infezioni, disturbi cardiaci, disturbi polmonari). Il numero di pazienti trattati con Dacogen in base al gruppo di appartenenza razziale era di 209 bianchi (86,4%) e 33 asiatici (13,6%).

L'*endpoint* primario dello studio era la sopravvivenza complessiva. L'*endpoint* secondario era la remissione completa della malattia, valutata da un gruppo di esperti indipendenti. Gli *endpoint* terziari erano la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza libera da eventi.

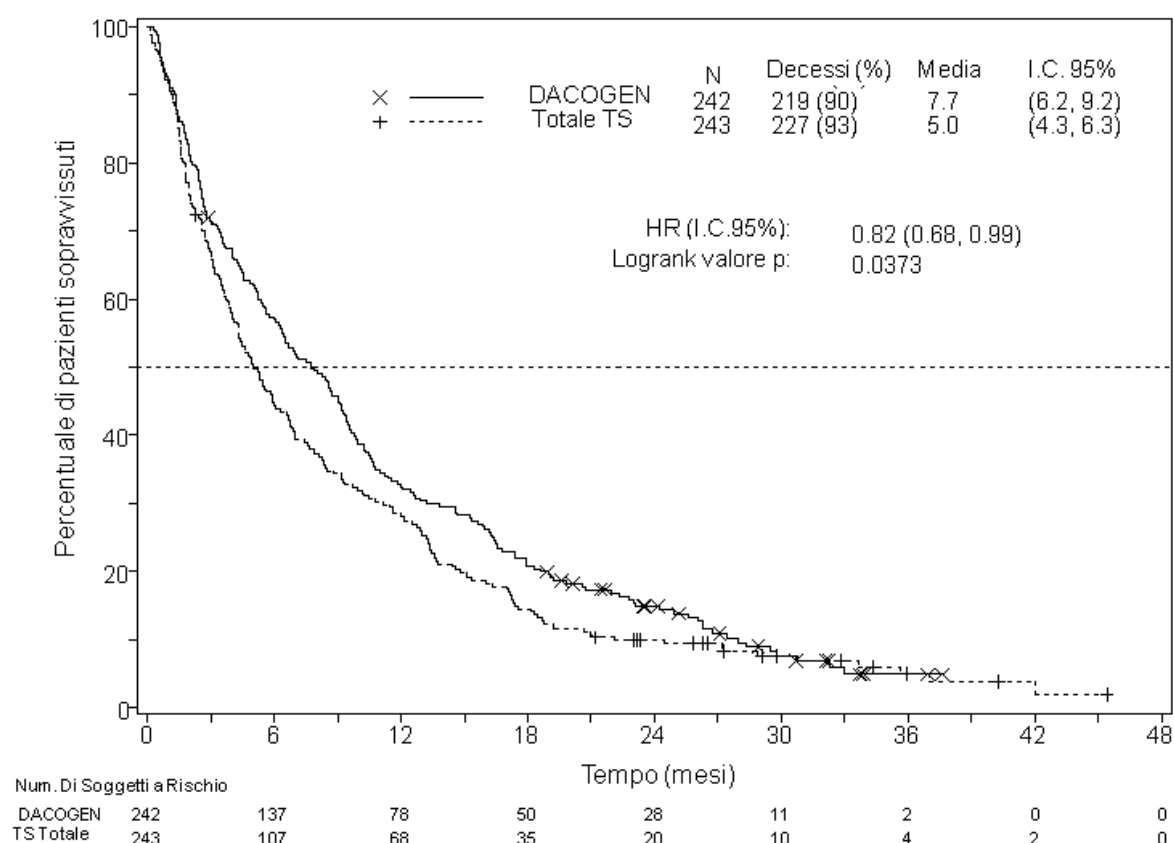
La sopravvivenza media complessiva della popolazione *intent-to-treat* (ITT) era di 7,7 mesi nei pazienti trattati con Dacogen rispetto ai 5,0 mesi dei pazienti nel braccio TS (hazard ratio (HR) 0,85; IC al 95%: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Questa differenza non ha raggiunto una significatività statistica, ma è stata evidenziata una tendenza al miglioramento della sopravvivenza con una riduzione del 15% del rischio morte nei pazienti nel braccio di trattamento con Dacogen (Figura 1). L'analisi della sopravvivenza complessiva, valutata considerando i pazienti censorizzati per le terapie successive che possono potenzialmente aver modificato il decorso della malattia (chemioterapia di induzione o agente ipometilante), ha mostrato una riduzione del 20% del rischio morte nei pazienti nel braccio di trattamento con Dacogen [HR = 0,80, (IC al 95%: 0,64; 0,99), valore p = 0,0437].

Figura 1. Sopravvivenza complessiva (Popolazione ITT)



In un'analisi con dati sulla sopravvivenza maturati di un ulteriore anno, gli effetti di Dacogen sulla sopravvivenza complessiva hanno mostrato un miglioramento clinico rispetto al braccio TS (rispettivamente 7,7 mesi contro 5,0 mesi, hazard ratio = 0,82; IC al 95%: 0,68- 0,99; valore p nominale = 0,0373; Figura 2).

Figura 2. Analisi di dati maturi sulla sopravvivenza complessiva (popolazione ITT)



L'analisi iniziale sulla popolazione *intent-to-treat* (ITT) ha mostrato una differenza statisticamente significativa della quota di remissione completa (RC + RCp) a favore dei pazienti nel braccio di trattamento con Dacogen, 17,8% (43/242), rispetto al braccio TS, 7,8% (19/243); differenza di trattamento 9,9% (IC al 95%: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. Il tempo medio e la durata media della miglior risposta nei pazienti che hanno mostrato una RC o una RCp erano rispettivamente di 4,3 mesi e 8,3 mesi. La sopravvivenza libera da progressione era molto maggiore nei pazienti nel braccio di trattamento con Dacogen, 3,7 mesi (IC al 95%: 2,7; 4,6), rispetto ai pazienti nel braccio TS, 2,1 mesi (IC al 95%: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (IC al 95%: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Questi risultati, insieme ad altri *endpoint*, sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Altri endpoint di efficacia per lo studio DACO-016 (popolazione ITT).

Tabella 2: Analisi di efficacia per lo studio EFSO-016 (popolazione ITT).			
Risultati	Dacogen N = 242	TS (gruppo combinato) N = 243	Valore p
RC + RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
RC	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		
PSF ^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		

RC = remissione completa; RCp = remissione completa con recupero incompleto delle piastrine, ESF = sopravvivenza libera da eventi, PSF = sopravvivenza libera da progressione, OR = rapporto degli odds, HR = rapporto di rischio
 - = Non valutabile
^a Riportato come media dei mesi
^b Intervalli di confidenza al 95%

La sopravvivenza complessiva e le quote di remissione completa nei sottogruppi affetti dalla malattia specificati in precedenza (ad esempio, rischio citogenetico, *score* secondo la scala ECOG, età, tipo di LAM e conta basale dei blasti midollari) erano coerenti con i risultati sulla popolazione analizzata nello studio globale.

L'utilizzo di Dacogen come terapia iniziale è stato inoltre valutato in uno studio clinico *open label* di fase II a braccio singolo (DACO-017) condotto su 55 pazienti di età superiore a 60 anni affetti da LAM in base alla classificazione dell'OMS. L'*endpoint* primario di efficacia dello studio era la quota di remissione completa (RC), valutata da un gruppo di esperti indipendenti. L'*endpoint* secondario dello studio era la sopravvivenza complessiva. Dacogen era somministrato per infusione endovenosa (della durata di 1 ora) di 20 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni consecutivi ripetuta ogni 4 settimane. L'analisi *intent-to-treat* (ITT) ha mostrato una percentuale RC di 23,6% (IC al 95%: tra 13,2; 37) in 13/55 pazienti trattati con Dacogen. Il tempo medio alla RC era di 4,1 mesi e la durata media della RC era di 18,2 mesi. La sopravvivenza media complessiva della popolazione *intent-to-treat* (ITT) era di 7,6 mesi (IC al 95%: 5,7, 11,5).

L'efficacia e la sicurezza di Dacogen in pazienti con leucemia promielocitica acuta o leucemia SNC non sono state valutate.

Popolazione pediatrica

Uno studio multicentrico di fase I/II in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Dacogen con somministrazione sequenziale di citarabina in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e < 18 anni con LAM recidivante o refrattaria. In questo studio sono stati arruolati e trattati con Dacogen 20 mg/m² 17 soggetti in totale; di questi, 9 hanno ricevuto citarabina 1 g/m² e 8 hanno ricevuto citarabina alla massima dose tollerabile di 2 g/m². Tutti i soggetti hanno interrotto il trattamento dello studio. I motivi dell'interruzione del trattamento sono stati: progressione della malattia (12 soggetti; 70,6%), intervento di trapianto (3 soggetti; 17,6%), decisione dello sperimentatore (1 soggetto; 5,9%) e "Altro" (1 soggetto; 5,9%). Gli eventi avversi segnalati sono risultati in linea con il profilo di sicurezza noto di Dacogen negli adulti (vedere paragrafo 4.8). Sulla base di questi risultati negativi, Dacogen non deve essere usato nei bambini con LAM di età inferiore a 18 anni, in quanto la sua efficacia non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici di popolazione (PK) sono stati ricavati da 3 studi clinici effettuati su 45 pazienti affetti da LAM o da sindrome mielodisplastica (SMD) in cui decitabina è stata somministrata con lo schema posologico di 5 giorni. In ogni studio, i parametri PK sono stati valutati il quinto giorno del primo ciclo di trattamento.

Distribuzione

La farmacocinetica della decitabina dopo somministrazione endovenosa per infusione della durata di 1 ora è stata descritta in un modello lineare a due compartimenti, caratterizzato da una rapida eliminazione dal compartimento centrale e da una distribuzione relativamente lenta dal compartimento periferico. I parametri farmacocinetici della decitabina in un paziente tipo (peso di 70 kg/superficie corporea pari a 1,73 m²) sono elencati nella Tabella 3 sottoriportata.

Tabella 3: Riassunto dell'analisi farmacocinetica di popolazione in un paziente tipo che riceve infusioni giornaliere di 1 ora di Dacogen 20 mg/m² per 5 giorni ogni 4 settimane

Parametro ^a	Valore previsto	IC al 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129

AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (L)	116	84,1 – 153
CL (L/h)	298	249 - 359

^a La dose totale per ciclo è di 100 mg/m²

La decitabina mostra parametri lineari di farmacocinetica e dopo l'infusione endovenosa si raggiungono le concentrazioni dello stato stazionario entro mezz'ora. Secondo un modello simulato, i parametri di PK erano indipendenti dal tempo (cioè non cambiavano da un ciclo all'altro) e con questo schema posologico non si è osservato alcun accumulo. Il legame della decitabina con le proteine plasmatiche è trascurabile (< 1%). Il volume di distribuzione Vd_{ss} della decitabina allo stato stazionario nei pazienti affetti da tumore è ampio indicando una distribuzione nei tessuti periferici. Non vi è prova di dipendenza dall'età, dalla *clearance* della creatinina, dalla bilirubina totale o dalla malattia.

Biotrasformazione

All'interno delle cellule, la decitabina è trasformata nella forma attiva di trifosfato corrispondente attraverso fosforilazione sequenziale tramite attività di fosfochinasi e viene successivamente incorporata dalla DNA polimerasi. I dati relativi al metabolismo *in vitro* e i risultati dello studio sul bilanciamento della massa nell'uomo indicano che il sistema del citocromo P450 non è implicato nel metabolismo della decitabina. Il percorso primario del metabolismo avviene presumibilmente tramite la deaminazione da citidina deaminasi nel fegato, nei reni, nell'epitelio intestinale e nel sangue. I risultati dello studio sui bilanci di massa nell'uomo hanno mostrato che la decitabina invariata nel plasma rappresentava circa il 2,4% della radioattività totale nel plasma. I principali metaboliti circolanti non sono ritenuti farmacologicamente attivi. La presenza di tali metaboliti nelle urine insieme all'elevata *clearance* corporea totale e alla bassa escrezione urinaria di decitabina non modificata nelle urine (~4% della dose) indicano che la decitabina viene largamente metabolizzata *in vivo*. Gli studi *in vitro* mostrano che la decitabina non inibisce né induce gli enzimi CYP 450 fino ad un valore di 20 volte superiore la concentrazione terapeutica massima plasmatica osservata (C_{max}). Quindi non sono previste interazioni metaboliche mediate dal CYP e la decitabina probabilmente non interagisce con gli agenti metabolizzati attraverso questi percorsi. Oltre a ciò, i dati *in vitro* mostrano che la decitabina è un debole substrato di P-gp.

Eliminazione

La *clearance* plasmatica media dopo somministrazione endovenosa in pazienti con tumore era > 200 L/h con variabilità moderata tra i pazienti (il coefficiente di variazione [CV] è del 50% circa). Nell'eliminazione della decitabina l'escrezione del medicinale immodificato sembra avere solo un ruolo minore.

I risultati di uno studio di bilancio di massa con decitabina marcata con isotopo radioattivo ¹⁴C in pazienti con tumore ha mostrato che il 90% della dose somministrata di decitabina (4% di medicinale non modificato) è escreta nelle urine.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Gli effetti della compromissione renale o epatica, del sesso, dell'età o della razza sulla farmacocinetica della decitabina non sono stati studiati formalmente. Le informazioni relative a popolazioni speciali sono state ricavate dai dati di farmacocinetica derivanti dai 3 studi descritti sopra, e da uno studio di fase I su pazienti SMD, (N = 14; 15 mg/m² x q8h 3 ore x 3 giorni).

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la PK della decitabina non dipende dall'età (intervallo studiato: tra 40 e 87 anni; età media 70 anni).

Popolazione pediatrica

L'analisi PK di popolazione sulla decitabina ha mostrato che, tenuto conto delle dimensioni corporee, non esiste alcuna differenza tra i parametri PK della decitabina nei pazienti pediatrici con LAM rispetto ai pazienti adulti con LAM o SMD.

Sesso

L'analisi di farmacocinetica di popolazione della decitabina non ha mostrato nessuna differenza clinicamente rilevante tra uomini e donne.

Razza

La maggior parte dei pazienti studiati erano di origine caucasica. Tuttavia, l'analisi di farmacocinetica di popolazione della decitabina ha mostrato che la razza non ha effetti apparenti sull'esposizione al medicinale.

Compromissione epatica

Le caratteristiche farmacocinetiche della decitabina non sono state formalmente studiate in pazienti con compromissione epatica. I risultati di uno studio di bilancio di massa nell'uomo e gli esperimenti *in vitro* sovramenzionati indicano che gli enzimi CYP non sono probabilmente implicati nel metabolismo della decitabina. Oltre a ciò, i pochi dati relativi all'analisi di farmacocinetica di popolazione non indicano una dipendenza significativa dei parametri di PK dalla concentrazione di bilirubina totale, nonostante un ampio intervallo nei livelli di bilirubina totale. Non sembra quindi esservi incidenza sull'esposizione alla decitabina nei pazienti con funzione epatica compromessa.

Danno renale

La farmacocinetica della decitabina non è stata formalmente studiata in pazienti con danno renale. L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui pochi dati relativi alla decitabina non mostra dipendenze significative del parametro PK dalla *clearance* della creatinina normalizzata, un indicatore di funzione renale. Quindi, non sembra esservi incidenza sull'esposizione alla decitabina nei pazienti con funzione renale compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi formali di carcinogenicità con la decitabina. I dati presenti in letteratura indicano che la decitabina ha un potenziale carcinogenico. I dati disponibili ricavati da studi *in vitro* e *in vivo* forniscono prove sufficienti a dimostrare che la decitabina ha un potenziale genotossico. I dati presenti in letteratura indicano anche che la decitabina ha effetti negativi su tutti gli aspetti del ciclo riproduttivo, compresi fertilità, sviluppo embrio-fetale e sviluppo post-natale. Gli studi di tossicità multiciclo a dosi ripetute effettuati sui ratti e sui conigli indicano che la tossicità primaria riguarda la mielosoppressione (compresi gli effetti sul midollo osseo), tossicità comunque reversibile con l'interruzione del trattamento. E' stata anche osservata una tossicità gastrointestinale e, negli uomini, atrofia testicolare, non reversibile durante i periodi di recupero programmati. La somministrazione di decitabina ai ratti in età neonatale e giovanile ha mostrato un profilo di tossicità generale paragonabile a quello dei ratti più anziani.

Lo sviluppo neuro comportamentale e la capacità riproduttiva non sono stati influenzati quando i ratti neonati/giovani sono stati trattati con livelli di dose che inducono la mielosoppressione. Vedere paragrafo 4.2 per istruzioni sull'uso pediatrico.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Diidrogeno fosfato di potassio (E340)

Sodio idrossido (E524)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino sigillato

3 anni.

Soluzione ricostituita e diluita

Entro 15 minuti dalla ricostituzione, il concentrato (in 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili) deve essere ulteriormente diluito con fluidi per infusione freddi (2°C - 8°C). Tale soluzione diluita preparata per l'infusione endovenosa può essere conservata a 2°C - 8°C per un massimo di 3 ore, e successivamente fino ad 1 ora a temperatura ambiente (20°C - 25°C) prima della somministrazione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato entro il periodo di tempo sopra indicato. E' responsabilità dell'utilizzatore rispettare i tempi e le condizioni di conservazione raccomandati e garantire che la ricostituzione avvenga in condizioni asettiche.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 20 ml in vetro di Tipo I chiaro e incolore, sigillato con un tappo in gomma butilica e un sigillo in alluminio con coperchio in plastica a scatto contenente 50 mg di decitabina.

Contenuto della confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per una manipolazione sicura

Si raccomanda di evitare il contatto della soluzione con la pelle e di indossare guanti protettivi. E' necessario adottare le procedure standard per la manipolazione dei medicinali citotossici.

Procedura di ricostituzione

La polvere deve essere ricostituita asetticamente con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Una volta ricostituito, ogni ml contiene circa 5 mg di decitabina con un pH compreso tra 6,7 e 7,3. Entro 15 minuti dalla ricostituzione, la soluzione deve essere ulteriormente diluita con fluidi per infusione freddi (cloruro di sodio 9 mg/ml [0,9%] o glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5%) fino ad ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,15 e 1,0 mg/ml. Per il periodo di validità e le precauzioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere il paragrafo 6.3.

Dacogen non deve essere infuso insieme ad altri medicinali attraverso lo stesso accesso/la stessa linea endovenosa.

Smaltimento

Il medicinale è solo per utilizzo singolo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgio

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/792/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2012

Data dell'ultimo rinnovo: 22 Maggio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto Delle Caratteristiche Del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dacogen 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
decitabina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO/I ATTIVO/I

Ogni flaconcino contiene 50 mg di decitabina.
Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 5 mg di decitabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Diidrogeno fosfato di potassio (E340), Sodio Idrossido (E524), Acido cloridrico.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
1 flaconcino

5. MODO E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per utilizzo singolo.
Somministrazione endovenosa.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Flaconcino sigillato: non conservare a temperature superiori ai 25°C.

Per il periodo di validità del prodotto ricostituito e diluito leggere il foglio illustrativo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/792/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE
--

Dacogen 50 mg polvere per infusione
decitabina
Somministrazione endovenosa

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITA'

50 mg

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Dacogen 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione decitabina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Dacogen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Dacogen
3. Come prendere Dacogen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dacogen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Dacogen e a cosa serve

Che cos'è Dacogen

Dacogen è un medicinale antitumorale. Contiene il principio attivo 'decitabina'.

A cosa serve Dacogen

Dacogen è usato nel trattamento di un tipo di tumore chiamato 'leucemia mieloide acuta' o 'LAM'. Si tratta di un tipo di tumore che attacca le cellule ematiche. Le verrà somministrato Dacogen solo dopo che le è stata diagnosticata per la prima volta una LAM. Questo medicinale deve essere usato negli adulti.

Come agisce Dacogen

Dacogen agisce interrompendo la crescita delle cellule tumorali determinandone anche la morte.

Se ha dei dubbi sull'azione di Dacogen o sul perché questo medicinale le è stato prescritto, consulti il medico o l'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Dacogen

Non prenda Dacogen

- se è allergico alla decitabina o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta allattando.

Se non è sicuro di quanto riportato sopra, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Dacogen.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Dacogen se

- ha un numero basso di piastrine, globuli rossi o globuli bianchi;
- ha un'infezione in corso;
- soffre di una patologia del fegato;
- soffre di una grave patologia renale;
- soffre di una patologia cardiaca.

Se non è sicuro di quanto riportato sopra, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Dacogen.

Dacogen può causare una grave reazione immunitaria chiamata "sindrome da differenziazione" (vedere la sezione 4 "Possibili effetti collaterali").

Esami e controlli

Prima di iniziare il trattamento con Dacogen e all'inizio di ciascun ciclo di trattamento, dovrà effettuare degli esami ematici, volti a verificare che:

- abbia un numero sufficiente di cellule del sangue e
- il fegato e i reni funzionino bene.

Consulti il medico per il significato dei risultati dei suoi esami ematici.

Bambini e adolescenti

Dacogen non deve essere usato in bambini o adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Altri medicinali e Dacogen

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Sono compresi medicinali ottenuti senza prescrizione medica e medicine a base di erbe. Questo perché Dacogen può influire sull'azione di altri medicinali e questi ultimi possono influire sull'azione di Dacogen.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.
- Non deve assumere Dacogen se è in gravidanza poiché può danneggiare il feto. Se in età fertile, il suo medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Dacogen
- Se scopre di essere in gravidanza durante il trattamento con Dacogen, lo comunichi immediatamente al medico.
- Non allatti se sta assumendo Dacogen poiché non è noto se sia escreto nel latte materno.

Fertilità maschile e femminile e contraccezione

- Durante il trattamento con Dacogen gli uomini non devono concepire un figlio.
- Gli uomini devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Dacogen e per 3 mesi dopo che il trattamento è stato interrotto.
- Se desidera conservare lo sperma prima di iniziare il trattamento, ne parli con il medico.
- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per i 6 mesi successivi dopo il completamento del trattamento.
- Se desidera congelare gli ovuli prima di iniziare il trattamento, ne parli al medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo aver assunto Dacogen può sentirsi stanco o debole. Se ciò accade, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari o utensili.

Dacogen contiene potassio e sodio

- Questo medicinale contiene 0,5 mmol di potassio in ogni flaconcino. Dopo la preparazione del medicinale, questo contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".
- Questo medicinale contiene 0,29 mmol (6,67 mg) di sodio (principale componente del sale da tavola) in ogni flaconcino. Dopo la preparazione del medicinale, questo contiene tra 13,8-138 mg di sodio per dose, equivalenti allo 0,7-7% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata per un adulto. Parli con il medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare Dacogen

Dacogen le verrà somministrato da un medico o da un infermiere con esperienza nella somministrazione di questo tipo di medicinale.

Dose raccomandata

- E' il medico a calcolare la dose opportuna di Dacogen in base alla sua altezza e al suo peso (superficie corporea).
- La dose è di 20 mg/m² di superficie corporea.
- Dacogen le verrà somministrato giornalmente per 5 giorni, seguiti da 3 settimane di interruzione del trattamento. Questo è un 'ciclo di trattamento' e viene ripetuto ogni 4 settimane. Di norma, sono previsti almeno 4 cicli di trattamento.
- In base alla risposta al trattamento, il medico può decidere di posticipare la dose e di modificare il numero totale di cicli.

Come viene somministrato Dacogen

La soluzione è somministrata in vena (per infusione). La durata della somministrazione sarà di un'ora.

Se le viene somministrato più Dacogen di quanto dovuto

Il medicinale le verrà somministrato da un medico o un infermiere. Nel caso improbabile che le venga somministrato troppo medicinale (sovradosaggio), il medico controllerà gli effetti indesiderati e li gestirà di conseguenza.

Se dimentica l'appuntamento per avere Dacogen

Se dimentica un appuntamento, ne prenda un altro il prima possibile. Questo perché affinché questo medicinale sia il più efficace possibile, è importante seguire la schedula prevista per tale trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale, possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati.

Se presenta uno dei seguenti effetti indesiderati, lo comunichi immediatamente al medico o all'infermiere

- Febbre: può indicare un'infezione causata da bassi livelli di globuli bianchi (molto comune);
- Dolore al petto o difficoltà respiratoria (con o senza febbre o tosse): possono indicare un'infezione polmonare chiamata "polmonite" (molto comune) o infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale [frequenza non nota]) o cardiomiopatia (una malattia [non comune] del muscolo cardiaco), che può essere accompagnata da gonfiore delle caviglie, delle mani, delle gambe e dei piedi;
- Sanguinamento: anche sangue nelle feci. Può essere il segnale di un'emorragia a livello dello stomaco o dell'intestino (comune);
- Difficoltà di movimento, di linguaggio, di comprensione o della vista, un mal di testa forte e improvviso, una crisi epilettica, l'intorpidimento o la debolezza di una parte del corpo. Questi possono essere i segni di un'emorragia cerebrale (comune);
- Difficoltà di respirazione, rigonfiamento delle labbra, prurito o rash: ciò può essere dovuto ad una reazione allergica (ipersensibilità) (comune).
- Grave reazione immunitaria (sindrome da differenziazione) che può causare febbre, tosse, difficoltà respiratorie, eruzione cutanea, diminuzione delle urine, ipotensione (bassa pressione sanguigna), gonfiore delle braccia o delle gambe e rapido aumento di peso (non nota).

Se presenta uno degli effetti indesiderati di cui sopra, lo comunichi immediatamente al medico o all'infermiere.

Altri effetti indesiderati di Dacogen comprendono

Molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10)

- infezione delle vie urinarie
- altre infezioni in qualsiasi parte del corpo, causate da batteri, virus o funghi
- sanguinamento o facile comparsa di lividi: possono indicare un calo del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- stanchezza o pallore: possono indicare un calo del numero di globuli rossi (anemia)
- livelli elevati di zucchero nel sangue
- mal di testa
- sanguinamento dal naso
- diarrea
- vomito
- nausea
- febbre
- funzionalità epatica anormale

Comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10)

- un'infezione del sangue di origine batterica - può indicare un livello basso di globuli bianchi
- naso irritato o che cola, sinusite dolente
- ulcere orali o linguali
- elevati livelli di "bilirubina" nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)

- riduzione del numero di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (pancitopenia)
- malattia del muscolo cardiaco
- placche di colore rosso in rilievo e doloranti sulla pelle, febbre e aumento dei globuli bianchi - possono indicare una 'dermatosi neutrofila febbrile acuta' o 'Sindrome di Sweet'.

Non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

- intestino infiammato (enterocolite, colite e infiammazione dell'intestino cieco), con sintomi di dolore addominale, gonfiore o diarrea. L'enterocolite può portare a complicanze settiche e può essere associata a esiti fatali.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dacogen

- Il medico, infermiere o farmacista ha il compito di conservare Dacogen.
- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Dopo la ricostituzione, il concentrato deve essere ulteriormente diluito entro 15 minuti con fluidi per infusione freddi. Questa soluzione diluita può essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C per un massimo di 3 ore, successivamente fino ad 1 ora a temperatura ambiente (20°C - 25°C) prima della somministrazione.

- Il medico, l'infermiere o il farmacista è responsabile di smaltire correttamente Dacogen non utilizzato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dacogen

- Il principio attivo è la decitabina. Ogni flaconcino di polvere contiene 50 mg di decitabina. Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, ogni ml di concentrato contiene 5 mg di decitabina.
- Gli altri componenti sono diidrogeno fosfato di potassio (E340), sodio idrossido (E524) e acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH). Vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Dacogen e contenuto della confezione

Dacogen è una polvere di colore da bianco a biancastro per concentrato per soluzione per infusione. Viene fornito in un flaconcino di vetro da 20 ml contenente 50 mg di decitabina. Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

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: +353 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 Latvija
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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
Tel: +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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono destinate solamente ai medici o agli operatori sanitari:

1. RICOSTITUZIONE

Si raccomanda di evitare il contatto della soluzione con la pelle e di indossare guanti protettivi. E' necessario adottare le procedure standard per la manipolazione dei medicinali citotossici.

La polvere deve essere ricostituita asetticamente con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Una volta ricostituito, ogni ml contiene circa 5 mg di decitabina con un pH compreso tra 6,7 e 7,3. Entro 15 minuti dalla ricostituzione, la soluzione deve essere ulteriormente diluita con fluidi per infusione freddi (2°C - 8°C) (cloruro di sodio 9 mg/ml [09%] o glucosio soluzione per preparazioni iniettabili al 5%) fino ad ottenere una concentrazione finale compresa tra 0,15 e 1,0 mg/ml. Vedere il paragrafo 5 del foglio illustrativo per la durata e le precauzioni di conservazione dopo la ricostituzione.

2. SOMMINISTRAZIONE

Infondere la soluzione ricostituita per via endovenosa per un periodo di tempo di 1 ora.

3. SMALTIMENTO

Ogni flaconcino è per utilizzo singolo e ogni soluzione restante deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati devono essere opportunamente smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.