

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1 ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dacogen 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2 GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg decitabine.

Wara rikostituzzjoni b'10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull ml ta' konċentrat ikun fih 5 mg ta' decitabine.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih 0.29 mmol ta' sodium (E524).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3 GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal infużjoni).

Trab lajofilizzat abjad sa kważi abjad.

4 TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dacogen huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'lewkimja majelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*) *de novo* jew sekondarja, skont il-klassifikazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO - *World Health Organisation*) li ma jistgħux jiehdu kimoterapija standard ta' induzzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti ta' Dacogen għandu jinbada taħt is-supervizjoni ta' tobba b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi.

Pożoloġija

Fic-ċiklu ta' kura, Dacogen jingħata f'doża ta' 20 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' siegħa ripetuta kuljum għal hamest ijiem konsekuttivi (jigifieri, total ta' 5 dozi kull ċiklu ta' kura). Id-doża totali ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 1-20 mg/m² u d-doża totali għal kull ċiklu ta' kura m'għandhiex taqbeż il-100 mg/m². Jekk tinqabeż doża, il-kura għandha terġa' tinbada kemm jista' jkun malajr. Iċ-ċiklu għandu jiġi ripetut kull 4 ġimgħat skont ir-rispons kliniku tal-pazjent u t-tossiċità osservata. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu kkurati għal minimu ta' 4 ċikli; madankollu, kontroll shiħ jew parzjali tal-marda jista' jdum aktar minn 4 ċikli biex jinkiseb. Il-kura tista' titkompla sakemm il-pazjent jibqa' juri rispons, ikompli jibbenefika jew juri marda stabbli, jigifieri, fin-nuqqas ta' avvanz fid-dieher tal-marda.

Jekk wara 4 ċikli, il-valuri ematoloġiċi tal-pazjent (eż., l-għadd tal-plejtlits jew in-numru assolut ta' newtrofils), ikun għadhom ma rritornawx lura għal-livelli ta' qabel il-kura jew jekk ikun hemm avvanz tal-marda (l-għadd tal-*blasts* periferali jkun qed jiżdied jew l-għadd tal-*blasts* tal-mudullun tal-għadam ikun qed imur għall-agħar), il-pazjent jista' jitqies bħala persuna li ma rrispondietx għall-kura u għazliet terapewtiċi alternattivi għal Dacogen għandhom jiġu kkunsidrati.

Medikazzjoni minn qabel biex tilqa' kontra d-dardir u r-rimettar mhijiex irrakkomandata bħala rutina iżda tista' tingħata jekk tkun meħtieġa.

Immaniġġar ta' majelosoppressjoni u kumplikazzjonijiet assoċjati

Majelosoppressjoni u każijiet avversi marbuta mal-majelosoppressjoni (tromboċitopenija, anemija, newtropenija u newtropenija bid-deni) huma komuni kemm fil-pazjenti kkurati u dawk mhux ikkurati li għandhom AML. Kumplikazzjonijiet ta' majelosoppressjoni jinkludu infezzjonijiet u fsada. Il-kura tista' tiġi posposta skont kif jidhirlu li hemm bżonn it-tabib li qed jikkura, jekk il-pazjent ikollu kumplikazzjonijiet assoċjati ma' majelosoppressjoni, bħal dawk deskritti hawn taħt:

- Newtropenija bid-deni (temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ u għadd assolut tan-newtrofils $< 1,000/\mu\text{L}$)
- Infezzjoni attiva ikkawżata minn virusis, batterji jew fungi (jiġifieri, teħtieġ mediċini antiinfettivi mill-vini jew kura estensiva ta' sostenn)
- Emorraġija (gastrointestinali, ġenitoawrinarja, pulmonari bi plejtlits $< 25,000/\mu\text{L}$ jew kwalunkwe emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali)

Kura b'Dacogen tista' titkompla ladarba dawn il-kondizzjonijiet jitjiebu jew ġew stabilizzati b'kura xierqa (terapija antiinfettiva, trasfużjonijiet, jew fatturi ta' tkabbir).

Fi studji kliniċi, madwar terz tal-pazjenti li rċevew Dacogen kellhom bżonn li d-doża tingħata iktar tard. Tnaqqis fid-doża mhuwiex irrakkomandat.

Popolazzjoni pedjatrika

Dacogen m'għandux jintuża fi tfal b'AML li għandhom < 18 -il sena, minhabba li l-effikaċja ma ġietx stabbilita. Data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Il-bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġiex stmat. Jekk jiġri li l-funzjoni tal-fwied tmur għall-agħar, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Il-bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ma ġiex stmat (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dacogen jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini. Kateter ġo vina ċentrali mhuwiex meħtieġ.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal decitabine jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Majelosoppressjoni

Majelosoppressjoni u kumplikazzjonijiet ta' majelosoppressjoni, inklużi infezzjonijiet u fsada li jseħhu f'pazjenti b'AML, jistgħu jiġu aggravati b'kura b'Dacogen. Għalhekk, pazjenti huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet severi (minhabba kwalunkwe patoġenu bħal batteriku, fungali u virali), b'konsegwenzi li jistgħu jkunu fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u għandhom jiġu ttrattati minnufih.

Fi studji kliniċi, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom majelosoppressjoni ta' grad 3/4 fil-linja bażi. F'pazjenti b'anormalitajiet ta' grad 2 fil-linja bażi, aggravazzjoni ta' majelosoppressjoni dehret fil-

maġġoranza tal-pazjenti u iktar frekwenti minn f'pazjenti b'anormalitajiet ta' grad 1 jew 0 fil-linja bażi. Majelosoppressjoni kkawżata b'Dacogen hija reversibbli. Għadd shih tad-demmi u tal-plejtlits għandu jsir b'mod regolari, kif ikun indikat b'mod kliniku u qabel kull ċiklu ta' kura. Fil-preżenza ta' majelosoppressjoni jew il-kumplikazzjonijiet tagħha, kura b'Dacogen tista' titwaqqaf għal ftit żmien u/jew jinbdew miżuri ta' sostenn (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*) (inkluzi infiltrati fil-pulmun, pulmonite sistematizzata u fibrozi fil-pulmun) mingħajr sinjali ta' etjoloġija infettiva ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu decitabine. Għandha ssir valutazzjoni b'attenzjoni tal-pazjent b'sintomi fil-pulmoni b'bidu akut jew li jmorru għall-aġar mingħajr spjegazzjoni biex jiġi eskluż ILD. Jekk ILD jiġi kkonfermat, għandu jinbeda trattament xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għadu ma ġiex stabbilit. Għandu jkun hemm kawtela fl-ghoti ta' Dacogen lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied u f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' indeboliment tal-fwied. Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel tinbeda t-terapija u qabel kull ċiklu ta' trattament, u skont kif ikun indikat b'mod kliniku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-użu f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi għadu ma ġiex studjat. Għandu jkun hemm kawtela fl-ghoti ta' Dacogen lil pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (Tnehhija tal-Krejinina [CrCl] < 30 ml/min). Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-kliewi qabel tinbeda t-terapija u qabel kull ċiklu ta' trattament, u skont kif ikun indikat b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.2).

Mard kardijaku

Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva qawwiya tal-qalb jew mard kardijaku mhux klinikament stabbli ġew esklużi mill-istudji kliniċi u għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Dacogen f'dawn il-pazjenti ma ġietx stabbilita. Każijiet ta' kardjomijopatiya b'dikumpens kardijaku, f'xi każijiet reversibbli wara twaqqif tat-trattament, tnaqqis fid-doża jew trattament korrettiv, ġew irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti, speċjalment dawk bi storja ta' mard kardijaku, għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb.

Sindrom ta' differenzjar

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrom ta' differenzjar (magħruf ukoll bħala sindrom tal-aċidu retinoiku) f'pazjenti li kienu qed jirċievu decitabine. Is-sindrom ta' differenzjar jista' jkun fatali (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies trattament b'dożi għoljin ta' kortikosteroidi minn ġol-vini u monitoraġġ emodinamiku malli jibdew sintomi jew sinjali li jissuġġerixxu sindrom ta' differenzjar. Għandu jitqies it-twaqqif temporanju ta' Dacogen sakemm ikun hemm fejqan tas-sintomi u jekk jerga' jtkompla, hija rrakkomandata l-kawtela.

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha 0.5 mmol ta' potassium f'kull kunjett. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vina, din il-medicina jkun fiha inqas minn 1 mmol (39 mg) ta' potassium f'kull doża, i.e. hija essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.

Din il-medicina fiha 0.29 mmol (6.67 mg) ta' sodium f'kull kunjett. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vina, din il-medicina jkun fiha bejn 13.8 mg-138 mg (0.6-6 mmol) sodium f'kull doża (skont il-fluwidu tal-infużjoni għad-dilwazzjoni), ekwivalenti għal 0.7-7% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal persuna adulta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sar l-ebda studju kliniku formali dwar interazzjonijiet ta' mediċini ma' decitabine. Hemm potenzjal ta' interazzjoni ta' bejn il-mediċini ma' aġenti oħra li li jiġu attivati huma wkoll b'fosforilazzjoni sekwenzjali (permezz tal-attivitajiet intraċellulari ta' phosphokinase) u/jew li huma mmetabolizzati b'enzimi implikati fil-inattivazzjoni ta' decitabine (e.ż. cytidine deaminase). Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent jekk dawn is-sustanzi attivi jiġu kkombinati ma' decitabine.

Impatt fuq decitabine ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu

Interazzjonijiet metabolici tal-mediċina medjati miċ-ċitokroma (CYP) 450 mhumix mistennija minhabba li l-metaboliżmu ta' decitabine mhuwiex medjat minn din is-sistema iżda minn deaminazzjoni ossidattiva.

Impatt ta' decitabine fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu

Meta wieħed iqs il-livell baxx tal-irbit tiegħu mal-proteini tal-plażma *in vitro* (< 1%), decitabine x'aktarx li ma jhux post prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu mill-irbit tagħhom mal-proteini tal-plażma. Decitabine ntwera li huwa impeditur dgħajjed tat-trasport medjat minn P-gp *in vitro* u għalhekk, mhuwiex mistenni li jaffettwa t-trasport medjat minn P-gp tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba l-possibbiltà ġenotossika ta' decitabine (ara sezzjoni 5.3), nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jiġu kkurati b'Dacogen u għal 6 xhur wara t-tmiem tat-trattament. L-irġiel għandhom jużaw miżuri effettivi ta' kontraċezzjoni u għandhom jiġu mwissija biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jieħdu Dacogen, u għal 3 xhur wara li jtemmu l-kura (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' decitabine ma' kontraċettivi tal-ormoni ma ġiex studjat.

Tqala

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-użu ta' Dacogen f'nisa tqal. Studji urew li decitabine huwa teratogeniku fil-firien u fil-ġrieden (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Minn riżultati minn studji fuq l-annimali u kif jahdem, Dacogen m'għandux jintuża waqt it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal jekk mhumix qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Għandu jsir test tat-tqala fuq in-nisa kollha li jista' jkollhom it-tfal qabel jinbeda t-trattament. Jekk Dacogen jintuża waqt it-tqala, jew jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tiġi mgħarrfa dwar il-periklu li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk decitabine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider fil-bniedem. Dacogen huwa kontraindikant waqt it-treddigh; għalhekk, jekk tkun meħtieġa kura b'din il-mediċina, it-treddigh għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-effett ta' decitabine fuq il-fertilità. Fi studji mhux klinici fl-annimali, decitabine jibdel il-fertilità fl-irġiel u jikkawża tibdil fil-ġeni. Minhabba l-possibbiltà ta' infertilità bħala konsegwenza ta' terapija b'Dacogen, l-irġiel għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-isperma u pazjenti nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom ifittxu konsultazzjoni dwar il-krijopreservazzjoni tal-oociti qabel il-bidu tal-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dacogen għandu influwenza moderata fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jista' jkollhom effetti mhux mixtieqa bħal anemija waqt il-kura. Għalhekk, huwa rrakkomandat li persuna toqgħod attenta meta tiġi biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni għall-mediċina ($\geq 35\%$) rrappurtati huma deni, anemija u tromboċitopenija.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni tal-Grad 3/4 għall-medicina ($\geq 20\%$) kienu jinkludu pulmonite, tromboċitopenija, newtopenija, newtopenija bid-deni u anemija.

Fi studji kliniċi, 30% tal-pazjenti ikkurati b'Dacogen u 25% tal-pazjenti ikkurati fil-fergħa tal-komparatur kellhom avvenimenti avversi b'eżitu ta' mewt waqt it-trattament jew fi żmien 30 gurnata wara l-aħħar doża tal-medicina tal-istudju.

Fil-fergħa tal-grupp ikkurati b'Dacogen, kien hemm inċidenza oghla ta' twaqqif ta' trattament minhabba avvenimenti avversi f'nisa meta mqabbla ma' l-irġiel (43% kontra 32%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati f'293 pazjent b'AML ikkurati b'Dacogen huma mnizzla fil-qosor f'Tabella 1. It-tabella li jmiss turi dejta minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' AML. Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati skont il-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma ppreżentati skont kemm huma serji, b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina Identifikati b'Dacogen

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza (il-Gradi kollha)	Reazzjoni Avversa għall-Medicina	Frekwenza	
			Il-Gradi Kollha ^a (%)	Gradi 3-4 ^a (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	pulmonite*	24	20
		infezzjoni fl-apparat tal-awrina	15	7
		Kull infezzjoni oħra (virali, batterika, fungali)*, b, c, d	63	39
	Komuni	xokk settiku*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinožite	3	1
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluz ċesti u polipi)	Mhux magħrufa	sindrom ta' differenzjar	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	newtopenija bid-deni*	34	32
		newtopenija	32	30
		tromboċitopenija*, ^c	41	38
		anemija	38	31
		lewkopenija	20	18
	Mhux komuni	panċitopenija*	< 1	< 1
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	sensittività eċċessiva inkluża reazzjoni anafilattika ^f	1	< 1
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	iperglicemija	13	3
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	uġigh ta' ras	16	1
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	kardjomijopatiya	< 1	< 1
Disturbi respiratorji,	Komuni hafna	epistassi	14	2

toraciċi u medjastinali	Mhux magħruf	Mard tal-interstizju tal-pulmun	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	dijarea	31	2
		rimettar	18	1
		nawsja	33	< 1
	Komuni	stomatite	7	1
	Mhux magħruf	enterokolite, inkluz kolite newtrogenika, ċekite*	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	funzjoni mhux normali tal-fwied	11	3
	Komuni	iperbilirubinimja ^g	5	< 1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux komuni	dermatoloji newtrofilika akuta bid-deni (sindromu ta' Sweet)	< 1	NA
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	deni	48	9

^a Kriterji għat-Terminoloġiji Komuni għall-Agħar Gradi ta' Każijiet Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer.

^b Li teskludi pneumonja, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, sepsis, xokk settiku u sinusite.

^c "Infezzjonijiet oħra" li kienu l-aktar irrapportati fl-istudju DACO-016 kienu herpes orali, kandidijasi orali, faringite, infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq, ċellulite, bronkite, nasofaringite.

^d Inkluz, enterokolite infettiva.

^e Inkluz emorraġija assoċjata ma' tromboċitopenija, inkluzi każijiet fatali.

^f Inkluzi termini preferiti sensitività eċċessiva, sensitività eċċessiva għall-medicina, reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku, reazzjoni anafilattojda, xokk anafilattojdu.

^g Fi studji kliniċi f'AML u s-sindrome mijelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome), il-frekwenza ta' rappurtar għal iperbilirubinimja kienet ta' 11% għal Gradi Kollha u 2% għal Grad 3-4.

* Tinkudi każijiet b'riżultat fatali.

NA = Mhux applikabbli (Not applicable)

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina

L-aktar reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina rrappurtati b'mod komuni assoċjati ma' kura b'Dacogen kienu jinkludu newtrogenika bid-deni, tromboċitopenija, newtrogenika, anemija u lewkopenija.

Reazzjonijiet avversi serji għall-medicina marbuta mal-fsada, li xi whud minnhom iwasslu għal mewt, bħal emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) (2%) u emorraġija gastrointestinali (GI) (2%), fil-kuntest ta' tromboċitopenija qawwija, kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu decitabine.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi għall-medicina għandhom jiġu mmaniġġati permezz ta' monitoraġġ ta' rutina tal-għadd shih tad-demem u għoti ta' kuri ta' sostenn mill-bidu kif meħtieġ. Kuri ta' sostenn jinkludu, għoti ta' antibijotiċi profilattiċi u/jew sostenn b'fattur ta' tkabbir (eż. G-CSF) għal newtrogenika u trasfużjonijiet għal anemija jew tromboċitopenija skont il-gwidi istituzzjonali. Għal sitwazzjonijiet fejn l-għoti ta' decitabine għandu jiġi pospost, ara sezzjoni 4.2.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet bħala reazzjonijiet avversi għall-medicina

Infezzjonijiet bħala reazzjonijiet avversi serji għall-medicina jistgħu jwasslu għal konsegwenzi fatali, bħal xokk settiku, sepsis, pulmonite u infezzjonijiet oħra (virali, batteriċi u fungali) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu decitabine.

Disturbi gastrointestinali

Każijiet ta' enterokolite, inkluz kolite newtrogenika, ċekite kienu rrappurtati waqt kura b' decitabine. Enterokolite tista' twassal għal kumplikazzjonijiet settiċi u tista' tkun assoċjata ma' riżultat fatali.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inklużi infiltrati fil-pulmun, pulmonite sistematizzata u fibrozi fil-pulmun mingħajr sinjali ta' etjoloġija infettiva ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu decitabine.

Sindrom ta' differenzjar

Każijiet ta' sindrom ta' differenzjar (magħruf ukoll bħala sindrom tal-aċidu retinoiku) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu decitabine. Is-sindrom ta' differenzjar jista' jkun fatali u s-sintomi u s-sejbiet kliniċi jinkludu distress respiratorju, infiltrati fil-pulmun, deni, raxx, edima fil-pulmun, edima periferali, zieda f'daqqa fil-piż, effużjonijiet mill-plewra, effużjonijiet mill-perikardju, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliwi. Is-sindrom ta' differenzjar jista' jseħh flimkien ma' lewkoċitozi konkomitanti jew mingħajrha. Jistgħu jseħhu wkoll sindrom ta' tnixxija kapillari u koagulopatija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-valutazzjoni tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq data limitata dwar sigurtà minn studju ta' Fażi I/II biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Dacogen f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 1 sa 14-il sena) b'AML li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament (n = 17) (ara sezzjoni 5.1). Ma ġie osservat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà f'dan l-istudju pedjatriku.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda esperjenza diretta ta' doża eċċessiva fil-bnedmin u ma hemm l-ebda antidot speċifiku. Madankollu, dejta minn studji kliniċi tal-bidu f'letteratura ppubblikata b'doži aktar minn 20 darba oġġla mid-doża terapewtika ta' bħalissa, irrappurtat zieda fil-majelosoppressjoni inklużi newtropenija u tromboċitopenija għal tul ta' żmien. It-tossiċità x'aktarx li tintwera bħala aggravar tar-reazzjonijiet avversi għall-mediċina, l-aktar majelosoppressjoni. Il-kura għal doża eċċessiva għandha tkun ta' sostenn.

5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti, analogi ta' pyrimidine;
Kodiċi ATC: L01BC08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) huwa analogu ta' *cytidine deoxynucleoside* li jimpedixxi b'mod selettiv il-*methyltransferases* tad-DNA f'doži baxxi, li jwassal għal *hypomethylation* tal-promutur tal-gene li tista' twassal għall-attivazzjoni mill-ġdid tal-geni li jrażżnu t-tumur, induzzjoni tad-divrenzjar taċ-ċelluli jew xjuħija taċ-ċellula segwit minn mewt programmat taċ-ċellula.

Esperjenza klinika

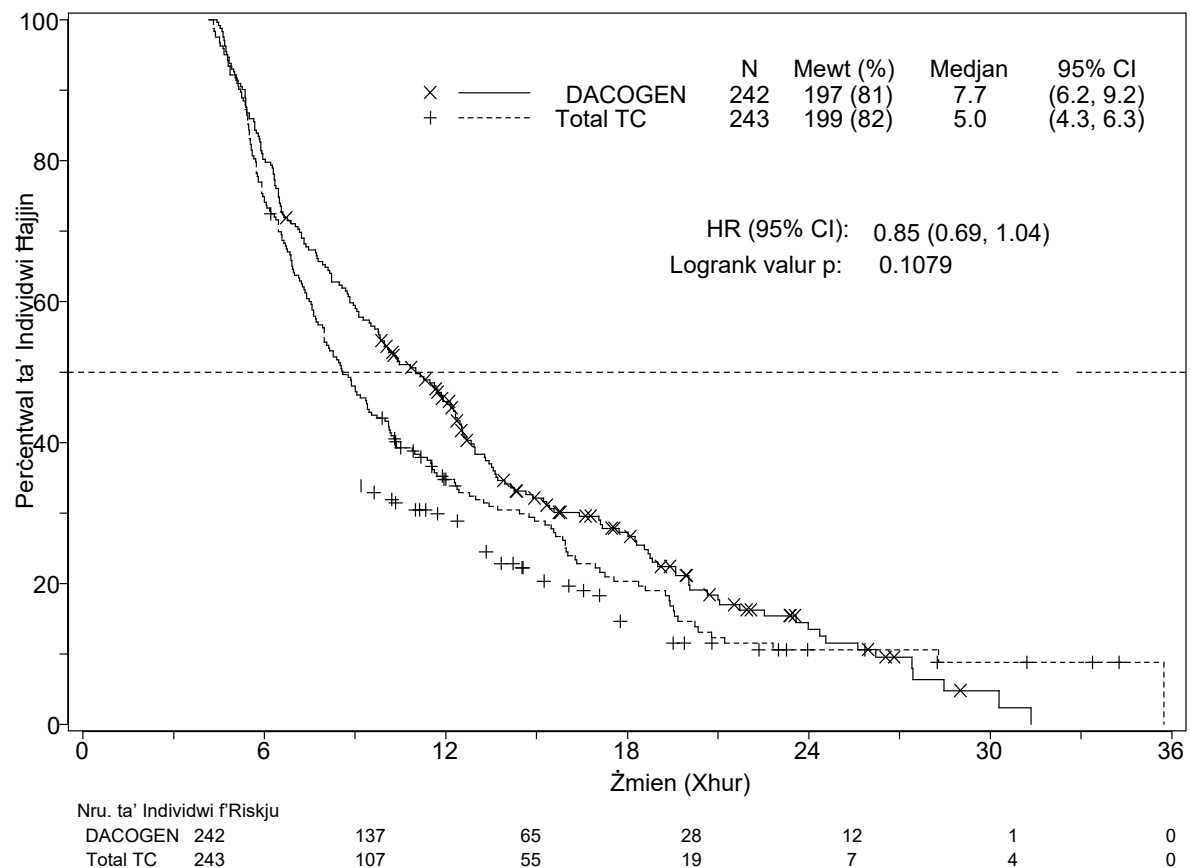
L-użu ta' Dacogen ġie studjat fi studju tal-Fażi 3 *open-label*, każwali, b'ħafna ċentri (DACO-016) f'individwi li kienet għadhom kemm saritilhom id-dijanjozi ta' AML *de novo* jew sekondarja skont il-klassifikazzjoni tal-WHO. Dacogen (n = 242) tqabbel ma' kura magħżula (TC, n = 243) li kienet tikkonsisti f'kura li għażel il-pazjent bil-parir tat-tabib li jew kienet kura ta' sostenn waħedha (n = 28, 11.5%) jew inkella 20 mg/m² ta' cytarabine taħt il-ġilda darba kuljum għal għaxart ijiem konsekuttivi rrepetut kull 4 ġimgħat (n = 215, 88.5%). Dacogen inġhata bħala infużjoni ta' 20 mg/m² fuq perijodu ta' siegħa minn ġol-vina darba kuljum għal ħamest ijiem konsekuttivi irrepetut kull 4 ġimgħat.

Individwi li kienu kkunsidrati li jistgħu jieħdu kimoterapija standard ta' induzzjoni ma ġewx inklużi fl-istudju kif jidher mill-karatteristiċi fil-linja bażi li ġejjin. L-età medjana għall-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata (ITT) kienet ta' 73 sena (tvarja minn 64 sa 91 sena). Sitta u tletin fil-mija tal-individwi kellhom ċitoġenetika ta' riskju batut fil-linja bażi. Il-kumpliment tal-individwi kellhom ċitoġenetika ta' riskju intermedju. Pazjenti b'ċitoġenetika favorevoli ma ġewx inklużi fl-istudju. Hamsa u għoxrin fil-mija tal-individwi kellhom stat ta' hila ta' ECOG ta' ≥ 2 . Wieħed u tmenin fil-mija tal-individwi kellhom komorbiditajiet sinifikanti (eż. infezzjoni, indeboliment tal-qalb, indeboliment tal-pulmuni). In-numru ta' pazjenti kkurati b'Dacogen skont ir-razza kienu Bojod 209 (86.4%) u Asjatiċi 33 (13.6%).

L-iskop finali primarju tal-istudju kien sopravivenza globali. L-iskop finali sekondarju kien ir-rata ta' kontroll shih tal-mard li kienet stmata permezz ta' analiżi mill-ġdid minn esperti indipendenti. Is-sopravivenza mingħajr avvanz tal-marda u s-sopravivenza mingħajr effetti kienu skopijiet finali terzjarji.

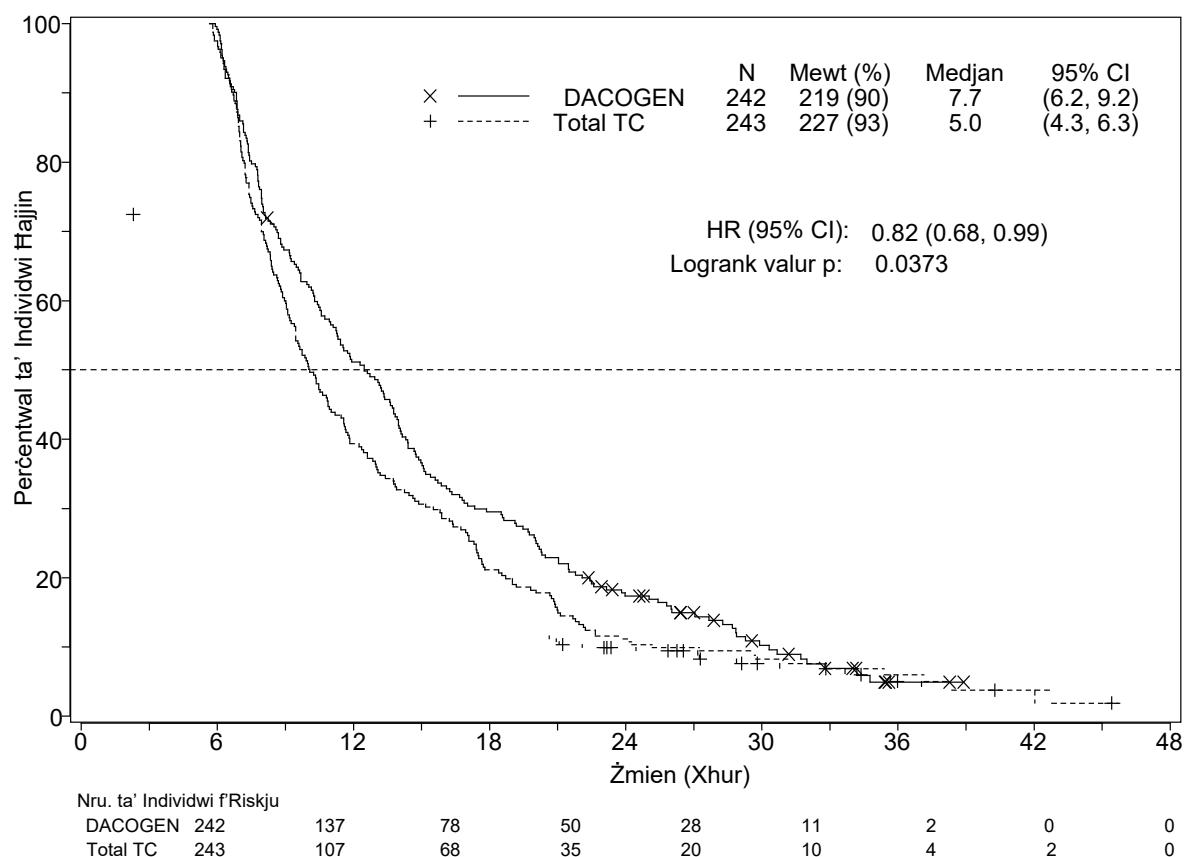
Is-sopravivenza medjana globali fil-popolazzjoni ITT kienet ta' 7.7 xhur f'individwi kkurati b'Dacogen meta mqabbla ma' 5.0 xhur għal individwi fil-fergħa TC (proporzjon ta' periklu 0.85; 95% CI: 0.69, 1.04, $p = 0.1079$). Id-differenza ma laħqitx sinifikat statistiku, madankollu, kien hemm tendenza ta' titjib fis-sopravivenza bi tnaqqis ta' 15% fir-riskju ta' mewt għall-individwi fil-fergħa ta' Dacogen (Figura 1). Meta minn dan tnehhew persuni li hađu terapija sussegwenti li setgħet immodifikat il-marda (jiġifieri, kimoterapija ta' induzzjoni jew sustanza *hypomethylating*) l-analiżi għas-sopravivenza globali uriet tnaqqis ta' 20% fir-riskju ta' mewt għal individwi fil-fergħa ta' Dacogen [HR = 0.80, (95% CI: 0.64; 0.99), $\text{valur } p = 0.0437$].

Figura 1. Sopravivenza globali (popolazzjoni ITT).



F'analizi b'sena addizzjonali ta' dejta matura ta' sopravivenza, l-effett ta' Dacogen fuq is-sopravivenza globali wera titjib kliniku meta tqabbel mal-fergħa TC (7.7 xhur vs. 5.0 xhur, rispettivamente, proporzjon ta' periklu = 0.82, 95% CI: 0.68, 0.99, valur p nominali = 0.0373, Figura 2).

Figura 2. Analizi ta' dejta matura ta' sopravivenza globali (popolazzjoni ITT).



Abbażi tal-analizi tal-bidu fil-popolazzjoni ITT, inkisbet differenza statistikament sinifikanti fir-rata ta' kontroll shih tal-marda (CR + CRp) favur l-individwi fil-fergħa ta' Dacogen, 17.8% (43/242) meta mqabbla mal-fergħa TC, 7.8% (19/243); differenza fil-kura ta' 9.9% (95% CI: 4.07; 15.83), $p = 0.0011$. Iż-żmien medjan għall-aħjar rispons u t-tul ta' żmien medjan tal-aħjar rispons f'pazjenti li kisbu CR jew CRp kienu 4.3 xhur u 8.3 xhur, rispettivamente. Is-sopravivenza mingħajr avvanz tal-marda kien itwal b'mod sinifikanti għal individwi fil-fergħa ta' Dacogen, 3.7 xhur (95% CI: 2.7; 4.6) meta mqabbla ma' individwi fil-fergħa TC, 2.1 xhur (95% CI: 1.9; 3.1); proporzjon ta' periklu 0.75 (95% CI: 0.62; 0.91), $p = 0.0031$. Dawn ir-riżultati kif ukoll skopijiet finali ohra qed jintwerew f'Tabella 2.

Tabella 2: Punti ahharin ohra ta' effikaċja għall-istudju DACO-016 (popolazzjoni ITT)

Riżultati	Dacogen n = 242	TC (grupp flimkien) n = 243	Valur p
CR + CRp	43 (17.8%)	19 (7.8%)	0.0011
	OR = 2.5 (1.40; 4.78)b		
CR	38 (15.7%)	18 (7.4%)	-

EFSa	3.5 (2.5; 4.1)b	2.1 (1.9; 2.8)b	0.0025
	HR = 0.75 (0.62; 0.90)b		
PFSa	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 = (complete remission) kontroll shiħ tal-marda; CRp = (complete remission with incomplete platelet recovery) kontroll shiħ tal-marda bi rkuprar mhux shiħ tal-plejtlits, EFS = (event-free survival) sopravivenza minghajr effetti, PFS = (progression-free survival) sopravivenza minghajr avvanz tal-marda, OR = (odds ratio) proporzjon ta' probabbiltà, HR = (hazard ratio) proporzjon ta' periklu

- = Ma setax jiġi stmat

^a Irrappurtat bhala xhur medjani

^b Intervalli ta' kunfidenza 95%

Sopravivenza globali u rati ta' kontroll shiħ tal-marda f' sottogruppi speċifikati minn qabel marbuta mal-marda (ie, ir-riskju ċitogeniku, il-Punteġġ tal-Koperattiva tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Lvant [ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group], l-età, it-tip ta' AML, u l-linja bażi tal-ghadd tal-*blasts* fil-mudullun tal-ghadam) kienu konsistenti mar-riżultati għall-popolazzjoni globali tal-istudju.

L-użu ta' Dacogen bhala terapija tal-bidu gie ukoll stmat fi studju tal-Fażi 2, *open-label*, b'fergħa waħda (DACO-017) f'55 individwu ta' > 60 sena b'AML skont il-klassifikazzjoni tal-WHO. L-iskop primarju fit-tmien tal-istudju kien ir-rata ta' kontroll shiħ tal-marda (CR) li giet stmata permezz ta' analiżi mill-ġdid minn esperti indipendenti. L-iskop sekondarju fit-tmien tal-istudju kien is-sopravivenza globali. Dacogen ingħata bhala infużjoni ta' 20 mg/m² fuq perijodu ta' siegħa minn ġol-vina darba kuljum għal hamest ijiem konsekuttivi u gie rrepetut kull 4 ġimghat. Fl-analiżi ITT, rata ta' CR ta' 23.6% (95% CI: 13.2,37) giet osservata fi 13/55 individwu kkurat b'Dacogen. Iż-żmien medjan sa CR kien ta' 4.1 xhur, u ż-żmien medjan ta' CR kien 18.2 xahar. Il-medjan tas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT kien ta' 7.6 xhur (95% CI: 5.7, 11.5).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Dacogen ma gietx stmata f'pazjenti b'lewkimja promajeloċitika akuta jew lewkimja tas-CNS.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' Fażi I/II b'hafna ċentri fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ivvaluta s-sigurtà u l-effikaċja ta' Dacogen f'għoti sekwenzjali ma' cytarabine fi tfal b'età minn xahar sa < 18-il sena b'AML li rkadiet jew li ma rrispondietx għat-trattament. Total ta' 17-il individwu ġew irreġistrati u rċew Dacogen 20 mg/m² f'dan l-istudju, li minnhom 9 individwi rċew cytarabine 1 g/m² u 8 individwi rċew cytarabine mogħti bid-doża massima tollerabbli ta' 2 g/m². L-individwi kollha waqqfu t-trattament tal-istudju. Ir-raġunijiet għal waqfien tat-trattament kienu jinkludu progressjoni tal-marda (12-il [70.6%] individwu), individwi li pproċedew għal trapjant (3 [17.6%]), deċiżjoni tal-investigatur (1 [5.9%]), u "oħrajn" (1 [5.9%]). Avvenimenti avversi rrappurtati kienu konistenti mal-profil magħruf ta' sigurtà ta' Dacogen fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn ir-riżultati negattivi, Dacogen m'għandux jintuża fi tfal b'AML b'età ta' < 18-il sena, minhabba li l-effikaċja ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi tal-popolazzjoni (PK) ta' decitabine ngabru minn 3 studji kliniċi fuq 45 pazjent b'AML jew b'sindrome majelodisplastiku (MDS) li użaw l-iskeda ta' għoti għal hamestijiem. F'kull studju, il-PK ta' decitabine giet stamata fil-hames jum tal-ewwel ċiklu ta' kura.

Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' decitabine wara għoti minn ġol-vina bhala infużjoni ta' siegħa ġew deskritti permezz ta' mudell lineari b'żewġ kompartimenti, kienet ikkaratterizzata bit-tneħħija malajr mill-kompartiment ċentrali u d-distribuzzjoni relattivament bil-mod mill-kompartiment periferali. Għal

pazjenti tipiku (piż ta' 70 kg/1.73 m² erja tas-superfiċje tal-gisem) il-parametri farmakokinetiċi ta' decitabine huma elenkati fit-Tabella 3 hawn taht.

Tabella 3: Sommarju tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni għal pazjent tipiku li jirċievi infużjonijiet ta' siegħa ta' 20 mg/m² ta' Dacogen kuljum fuq perijodu ta' 5 ijiem kull 4 ġimghat

Parametru ^a	Valur Imbassar	95% CI
C _{max} (ng/ml)	107	88.5 - 129
AUC ₀₋₂₄ (ng·siegħa/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68.2	54.2 – 79.6
Vd _{ss} (L)	116	84.1 – 153
CL (L/siegħa)	298	249 - 359

^a Id-doża totali f'kull ċiklu kienet ta' 100 mg/m²

Decitabine juri PK lineari u wara l-infużjoni ġol-vina, konċentrazzjonijiet tal-istat fiss jintlahqu fi żmien 0.5 sigħat. Abbażi ta' simulazzjoni b'mudell, il-parametri PK kienu indipendenti mill-ħin (jiġifieri, ma nbidlux minn ċiklu għal ieħor) u ma kienet osservata l-ebda akkumulazzjoni b'din l-iskeda ta' għoti ta' doži. L-irbit ta' decitabine mal-proteini tal-plażma huwa insinifikanti (< 1%). Il-Vd_{ss} ta' decitabine f'pazjenti bil-kanċer huwa kbir, li jindika distribuzzjoni fit-tessuti periferali. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' dipendenza fuq l-età, it-tneħħija tal-kreatinina, il-bilirubin totali, jew mard.

Bijotrasformazzjoni

Ġewwa ċ-ċellula, decitabine jiġi attivat b'fosforilazzjoni sekwenzjali permezz ta' attivitajiet ta' *phosphokinase* għat-*triphosphate* ekwivalenti, li mbagħad jiġi inkorporat mill-*polymerase* tad-DNA. Dejta ta' metabolizmu *in vitro* u r-riżultati tal-istudju tal-bilanċ tal-massa fil-bniedem indikaw li s-sistema taċ-ċitokroma P450 mhijiex involuta fil-metabolizmu ta' decitabine. Ir-rotta primarja tal-metabolizmu x'aktarx hija permezz ta' deaminazzjoni permezz ta' *cytidine deaminase* fil-fwied, fil-kilwa, fl-epitelju tal-musrana u fid-demm. Riżultati mill-istudju tal-bilanċ tal-massa fil-bniedem urew li decitabine mhux mibdul fil-plażma jirrapreżenta madwar 2.4% tar-radjuattività totali fil-plażma. Il-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkulazzjoni mhux maħsuba li huma attivi b'mod farmakologiku. Il-preżenza ta' dawn il-metaboliti fl-awrina flimkien mat-tneħħija totali tal-biċċa l-kbira mill-ġisem u t-tneħħija żgħira mill-awrina ta' decitabine mhux mibdul fl-awrina (~4% tad-doża) tindika li decitabine jiġi mmetabolizzat b'mod konsiderevoli *in vivo*. Studji *in vitro* juru li decitabine la jimpedixxi u lanqas jinduċi enzimi CYP 450 sa aktar minn 20 darba l-ogħla konċentrazzjoni terapewtika osservata fil-plażma (C_{max}). Għaldaqstant, mhumix mistennija interazzjonijiet metabolici tal-medicina medjati minn CYP, u decitabine mhuwix mistenni li jkollu interazzjoni ma' sustanzi mmetabolizzati permezz ta' dawn ir-rotot. Barra dan, dejta *in vitro* turi li decitabine huwa sustrat dgħajef ta' P-gp.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja mill-plażma wara għoti fil-vina f'individwi bil-kanċer kienet ta' > 200 L/siegħa b'tendenza ta' varjazzjoni moderata bejn individwu u ieħor (koeffiċjent ta' varjazzjoni (CV) huwa madwar 50%). It-tneħħija tal-medicina mhux mibdula tidher li għandha biss rwol żgħir fit-tneħħija ta' decitabine.

Riżultati minn studju tal-bilanċ tal-massa b'decitabine radjutikkettat b'¹⁴C f'pazjenti bil-kanċer urew li 90% tad-doża ta' decitabine mogħtija (4% tal-medicina mhux mibdula) titneħħa fl-awrina.

Aktar informazzjoni fuq popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied, tas-sess, tal-eetà jew tar-razza fuq il-farmakokinetika ta' decitabine għadhom ma ġewx studjati b'mod formali. Informazzjoni dwar popolazzjonijiet speċjali inkisbet minn dejta farmakokinetika mit-tliet studji msemmija hawn fuq, u minn studju wieħed tal-Fażi I f'individwi b'MDS (N = 14; 15 mg/m² għal tlitt sigħat kull tmin sigħat għal tlitt ijiem).

Anzjani

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni urieta li l-farmakokinetika ta' decitabine mhijiex dipendenti fuq l-età (giet studjata medda ta' etajiet bejn 40 u 87 sena; medjan ta' 70 sena).

Popolazzjoni pedjatrika

Analizi PK ta' popolazzjoni ta' decitabine urieta li wara li jitqies id-daqs tal-gisem, ma hemm l-ebda differenza bejn il-parametri PK ta' decitabine f'pazjenti pedjatriki b'AML versus adulti b'AML jew MDS.

Sess

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' decitabine ma wrietx xi differenza klinikament relevanti bejn l-irgħiel u n-nisa.

Razza

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li ġew studjati kienu Kawkażiċi. Madankollu, l-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' decitabine indikat li r-razza ma kellha l-ebda effett li jidher fuq l-esponiment għal decitabine.

Indeboliment tal-fwied

Il-PK ta' decitabine ma kinitx studjata b'mod formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Riżultati minn studju tal-bilanċ tal-massa fil-bnedmin u esperimenti *in vitro* msemmin hawn fuq indikaw li l-enzimi CYP x'aktarx li mhumix involuti fil-metaboliżmu ta' decitabine. Barra dan, id-dejta limitata mill-analizi PK tal-popolazzjoni ma indikat l-ebda dipendenzi sinifikanti ta' parametri PK fuq il-koncentrazzjoni tal-bilirubin totali minkejja varjazzjoni kbira ta' livelli ta' bilirubin totali. Għaldaqstant, esponiment għal decitabine x'aktarx li mhuwix affettwat f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied.

Indeboliment tal-kliwi

Il-PK ta' decitabine ma kinitx studjata b'mod formali f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. L-analizi tal-PK tal-popolazzjoni ta' dejta limitata dwar decitabine ma indikat l-ebda dipendenzi sinifikanti ta' parametri PK fuq it-tneħħija normalizzata tal-kreatinina, li hija indikazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi. Għaldaqstant, esponiment għal decitabine x'aktarx li mhuwix affettwat f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliwi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji formali b'decitabine dwar karċinogeniċità. Evidenza mill-litteratura turi li decitabine jista' jikkaguna kanċer. Id-dejta disponibbli minn studji *in vitro* u *in vivo* tipprovi evidenza biżżejjed li decitabine jista' jikkaguna tossiċità fil-ġeni. Dejta mill-litteratura tindika wkoll li decitabine għandu effetti avversi fuq l-aspetti kollha taċ-ċiklu ta' riproduzzjoni, inkluż il-fertilità, l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu u l-iżvilupp wara t-twelid. Studji fil-firien u fil-fniek dwar tossiċità minn dozi ripetuti f'hafna ċikli urew li t-tossiċità primarja kienet majelosoppressjoni, inklużi effetti fuq il-mudullun, li kienet riversibbli meta twaqqfet il-kura. Tossiċità gastrointestinali kienet osservata wkoll u fl-irgħiel, atrofija tat-testikoli li fil-perijodi ta' rkupru skedati ma reġgħetx lura għal dak li kienet qabel. L-ghoti ta' decitabine lill-firien tat-twelid/żgħażaġh wera profil ta' tossiċità ġenerali jixbah lil dak ta' firien akbar fl-età. L-iżvilupp ta' mġieba newroloġika u l-kapaċità riproduttiva ma kienux affettwati meta firien li għadhom jitwiellu/ġovanili kienu ttrattati f'livelli ta' doza li tinduċi majelosoppressjoni.

6 TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Potassium dihydrogen phosphate (E340)

Sodium hydroxide (E524)

Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawg imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Soluzzjoni rrikostitwita u ddilwita

Fi żmien 15-il minuta minn wara r-rikostituzzjoni, il-konċentrat (f' 10 ml ta' ilma sterili għall-injezzjoni) għandu jiġi ddilwit aktar bi fluwidi tal-infużjoni mkesshin (2°C - 8°C). Din is-soluzzjoni ddilwita li tiġi ppreparata għal infużjoni ġol-vina għandha tinhażen f'temperatura ta' 2°C - 8°C għal mhux aktar minn 3 sigħat, u tista' imbagħad tinhażen f'temperatura tal-kamra (20°C - 25°C) sa siegħa qabel ma tingħata.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża fil-perijodi ta' żmien irrakkomandati hawn fuq. Hija r-responsabbiltà tal-utent li jsegwi l-ħinijiet tal-ħażna u l-kondizzjonijiet irrakkomandati u li jaċċerta ruħu li r-rikostituzzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asettiċi.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għal kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rrikostitwit u ddilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ċar ta' 20 ml tal-ħġieġ tat-Tip I trasparenti u bla kulur, issiġillat b'tapp tal-gomma butyl u siġill tal-aluminju b'għatu li jinqala' b'daqqa ta' saba' li fih 50 mg ta' decitabine.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġar bla periklu

Kuntatt tas-soluzzjoni mal-ġilda għandu jiġi evitat u għandhom jintlibsu ingwanti bħala protezzjoni. Għandhom jiġu adottati l-proċeduri standard ta' kif wieħed jitratta prodotti mediċinali ċitotossici.

Proċedura tar-rikostituzzjoni

It-trab għandu jiġi rrikostitwit b'mod asettiku b' 10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. B'din ir-rikostituzzjoni, kull ml jkun fih madwar 5 mg ta' decitabine f'pH ta' 6.7 sa 7.3. Fi ħdan 15-il minuta wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni trid tiġi ddilwita aktar bi fluwidi tal-infużjoni mkesshin (soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml [0.9%] jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose) għal konċentrazzjoni finali ta' 0.15 sa 1.0 mg/ml. Għat-tul ta' żmien kemm idum tajjeb u l-prekawzjoni tal-ħażna wara r-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 6.3.

Dacogen m'għandux jingħata bħala infużjoni mill-istess aċċess/pajp ta' ġol-vini ma' prodotti mediċinali oħra.

Rimi

Dan il-prodott mediċinali qiegħed biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/792/001

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Settembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 22 Mejju 2017

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dacogen 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
decitabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 50 mg decitabine.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat 5 mg ta' decitabine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: potassium dihydrogen phosphate (E340), sodium hydroxide (E524), u hydrochloric acid.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Biex jintuża darba biss.
Użu għal gol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjett mhux miftuh: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aqra l-fuljett għal informazzjoni dwar kemm idum tajjeb il-prodott u l-ħażna tal-prodott dilwit.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/792/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Dacogen 50 mg trab għall-infuzjoni
decitabine
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Dacogen 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni decitabine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dacogen u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dacogen
3. Kif għandek tuża Dacogen
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Dacogen
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Dacogen u għalxiex jintuża

X'inhu Dacogen

Dacogen huwa medicina kontra l-kanċer. Huwa fih is-sustanza attiva 'decitabine'.

Għalxiex jintuża Dacogen

Dacogen jintuża biex jikkura tip ta' kanċer msejjah 'lewkimja majelojde akuta' jew 'AML'. Dan huwa tip ta' kanċer li jaffetwalek iċ-ċelluli tad-demm. Inti ser tingħata Dacogen meta inti ssirlek id-dijanżosi ta' AML għall-ewwel darba. Huwa jintuża fl-adulti.

Kif jahdem Dacogen

Dacogen jahdem billi jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru. Huwa joqtol ukoll iċ-ċelluli tal-kanċer.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Dacogen jew għalfejn din il-medicina għet ordnata lilek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Dacogen

Tużax Dacogen

- jekk inti allergiku għal decitabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Dacogen.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Dacogen jekk għandek

- numru baxx ta' plejtlits, ta' ċelluli tad-demm ħomor jew ta' ċelluli tad-demm bojod.
- infezzjoni.
- marda tal-fwied.
- disturb serju fil-kliewi.
- disturb fil-qalb.

Jekk inti m'intix ċert jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq applikax għalik, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Dacogen.

Dacogen jista' jikkawża razzjoni immune serja msejha 'sindrom ta' differenzjar' (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Testijiet jew eżamijiet tas-saħħa

Inti se jsirulek testijiet tad-demem qabel tibda kura b'Dacogen u fil-bidu ta' kull ċiklu ta' kura. Dawn it-testijiet qegħdin biex jiċċekkjaw li:

- inti għandek biżżejjed ċelluli tad-demem, u
- il-fwied u l-kliwi tiegħek qegħdin jahdmu sewwa.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar x'ifissru r-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Dacogen mhux qiegħed biex jntuża fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini ohra u Dacogen

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta u mediċini magħmula mill-ħxejjex. Dan minhabba li Dacogen jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu xi mediċini ohra. Barra minn hekk, xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Dacogen.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek għal pariri qabel ma tuża din il-mediċina
- Inti m'għandekx tuża Dacogen jekk inti tqila minhabba li huwa jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Jekk inti tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament b'Dacogen. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu kura b'Dacogen.
- M'għandekx tredda' jekk inti qed tuża Dacogen. Dan minhabba li mhuwiex magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-halib tal-omm.

Fertilità fl-irġiel u fin-nisa u kontraċezzjoni

- L-irġiel m'għandhomx inisslu trabi waqt li jkun qad jużaw Dacogen.
- L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u sa 3 xhur wara li tkun twaqqfet il-kura.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda t-trattament.
- In-nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur wara li jitlesta t-trattament.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tixtieq li tiffriża l-bajd tiegħek qabel ma tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

Inti tista' thossok għajjen jew bla saħħa wara li tuża Dacogen. Jekk dan isehh, issuqx u tużax għodod jew magni.

Dacogen fih potassium u sodium

- Din il-mediċina fiha 0.5 mmol ta' potassium f'kull kunjett. Wara li tipprepara l-mediċina, hija jkun fiha inqas minn 1 mmol (39 mg) ta' potassium f'kull doża, i.e. hija essenzjalment 'hielsa mill-potassium'.
- Din il-mediċina fiha 0.29 mmol (6.67 mg) ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull kunjett. Wara li tipprepara l-mediċina, hija jkun fiha bejn 13.8 mg-138 mg sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 0.7-7% tat-tehid massimu ta' sodium mid-dieta kuljum għal adult. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ.

3. Kif ghandek tuża Dacogen

Dacogen se jinghatalek minn tabib jew infermier li huwa mħarreġ fl-ghoti ta' din it-tip ta' mediċina.

Kemm ghandek tuża

- It-tabib tiegħek jaħdimlek id-doża ta' Dacogen. Din tidpedi fuq it-tul u l-piż tiegħek (erja tas-superfiċje tal-ġisem).
- Id-doża hija ta' 20 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem.
- Inti se tirċievi Dacogen kuljum għal 5 ijiem, imbagħad 3 ġimghat mingħajr il-mediċina. Dan huwa msejjaħ 'ċiklu ta' kura' u jiġi ripetut kull 4 ġimghat. Inti ġeneralment tirċievi mill-inqas 4 ċikli ta' kura.
- It-tabib tiegħek jista' jipposponilek id-doża u jibdillek in-numru totali ta' ċikli, skont kif inti tirrispondi għall-kura.

Kif jinghata Dacogen

Is-soluzzjoni tinghata ġo vina (bħala infużjoni). Din tieħu siegħa.

Jekk tinghata Dacogen aktar milli suppost

Din il-mediċina se tinghatalek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. Fil-każ mhux probabbli li inti tinghata wisq (doża eċċessiva) it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal effetti sekondarji u jimmaniġġjahom b'mod xieraq.

Jekk tinsa l-appuntament tiegħek biex tieħu Dacogen

Jekk tiflew appuntamenti, aghmel appuntamenti ieħor kemm jista' jkun malajr. Dan minhabba li biex din il-mediċina tkun effettiva kemm jista' jkun, huwa importanti li ssegwi l-iskeda tal-ghoti tad-doża.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jiġru b'din il-mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinnotta xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin

- Deni – dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni kkawżata minn livell baxx ta' ċelluli tad-demem bojod (komuni ħafna).
- Uġiġħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs (bid-deni jew mingħajru jew bis-sogħla) – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni fil-pulmun msejjaħ "pnewmonja" (komuni ħafna) jew pulmoni infjammati (mard tal-interstizju tal-pulmun [frekwenza mhux magħrufa]) jew kardjomijopatija (marda tal-muskolu tal-qalb [mhux komuni]) li tista' tkun akkumpanjata minn nefha fl-għekiesi, fl-idejn u fis-saqajn.
- Emorraġija – inkluz demm mal-ippurjar. Dan jista' jkun demm ġej mill-istonku jew mill-musrana (komuni).
- Diffikulta' biex tiċċaqlaq, biex titkellem jew biex tifhem jew biex tara; uġiġħ ta' ras qawwi f'daqqa waħda, aċċessjoni, tirziħ jew dgħufija fi kwalunkwe parti tal-ġisem. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' ħruġ ta' demm ġo rasek (komuni).
- Tbatija biex tieħu n-nifs, nefha fix-xofftejn, ħakk jew raxx. Dan jista' jkun minhabba reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) (komuni).
- Reazzjoni immuni serja (sindrom ta' differenzjar) li tista' tikkawża deni, sogħla, diffikulta' biex tieħu n-nifs, raxx, tnaqqis fl-awrina, ipotensjoni (pressjoni tad-demem baxxa), nefha tad-dirġajn jew ir-riġlejn u żieda malajr fil-piż (mhux magħrufa).

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk inti tinnota kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji serji t'hawn fuq.

Effetti sekondarji ohra ta' Dacogen jinkludu

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fl-awrina
- infezzjoni ohra fi kwalunkwe parti tal-ġisem, ikkaġunata minn batterji, virus jew moffa
- joħroġ id-demm u titbenġel b'mod aktar faċli mis-soltu – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tnaqqis fin-numru tal-plejtlits fid-demm (tromboċitopenija)
- thoħsok għajjen jew tidher pallidu – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija)
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- uġiġħ ta' ras
- tinfaġar
- dijarea
- rimettar
- nawsja
- deni
- funzjoni mhux normali tal-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fid-demm ikkawżata minn batterji – dan jista' jkun sinjal ta' livell baxx ta' ċelluli tad-demm bojod.
- imnieher juġġha jew inixxi, sinusis juġġha
- infafet fil-ħalq jew fuq l-ilsien
- livell għoli ta' 'bilirubin' fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm ħomor, ċelluli tad-demm bojod u plejtlits (panċitopenija)
- marda tal-muskolu tal-qalb
- rqajja' ħomor, imqabbżin u juġġha fuq il-ġilda, deni, żieda fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' 'Dermatozi Newtrofilika Akuta bid-Deni' jew 'Sindrome ta' Sweet'.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli)

- ġewwieni infjamm (enterokolite, kolite u ċekite), b'sintomi ta' uġiġħ ta' żaqq, nefha fiż-żaqq, jew dijarea. Enterokolite tista' twassal għal kumplikazzjonijiet settiċi u tista' tkun assoċjata ma' riżultat fatali.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Dacogen

- It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek huwa responsabbli li jaħzen u jipprepara Dacogen.
- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C
- Wara r-rikostituzzjoni, il-konċentrat għandu jiġi dilwit aktar fi żmien 15-il minuta permezz ta' fluwidi tal-infuzjoni keshin. Din is-soluzzjoni dilwita ppreparata tista' tinżamm fi friġġ

f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C għal massimu ta' 3 sigħat, u sa siegħa f'temperatura ambjentali tal-kamra (20°C - 25°C) qabel ma tingħata.

- It-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek huma risponsabbli mir-rimi xieraq ta' kull Dacogen li ma ntużax

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Dacogen

- Is-sutanza attiva hija decitabine. Kull kunjett ta' trab fih 50 mg ta' decitabine. Wara r-rikostituzzjoni b'10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet, kull ml tal-konċentrat ikun fih 5 mg ta' decitabine.
- Is-sustanzi l-oħra huma potassium dihydrogen phosphate (E340), sodium hydroxide (E524), u hydrochloric acid (għal aġġustament ta' pH). Ara sezzjoni 2.

Kif jidher Dacogen u l-kontenut tal-pakkett

Dacogen huwa trab abjad sa kważi abjad għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa jiġi fornut f'kunjett tal-ħġieġ ta' 20 ml li fih 50 mg ta' decitabine. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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: 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
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

1. RIKOSTITUZZJONI

Kuntatt tas-soluzzjoni mal-ġilda għandu jiġi evitat u għandhom jintlibsu ingwanti bħala protezzjoni. Għandhom jiġu adottati l-proċeduri standard ta' kif wieħed jitratta prodotti mediċinali ċitotossiċi.

It-trab għandu jiġi rrikostitwit b'mod aseptiku b'10 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. B'din ir-rikostituzzjoni, kull ml jkun fih madwar 5 mg ta' decitabine f'pH ta' 6.7 sa 7.3. Fi żmien 15-il minuta wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tiġi ddilwita aktar b'soluzzjoni kiesha għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml [0.9%] jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose) għal konċentrazzjoni finali ta' medicina ta' 0.15 sa 1.0 mg/ml.

Għat-tul ta' żmien kemm idum tajjeb u l-prekawzjonijiet dwaril-ħażna wara r-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 5 tal-fuljett.

2. GHOTI

Agħti s-soluzzjoni rikostitwita bħala infużjoni fil-vina fuq perjodu ta' siegħa.

3. RIMI

Il-kunjett qiegħed biex jintuża darba biss u kull soluzzjoni li tibqa' għandha tintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.