

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dacogen 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg decitabina.

Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en mililiter koncentrata vsebuje 5 mg decitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 0,29 mmol natrija (E524).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo)

bel do skoraj bel liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dacogen je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z nedavno ugotovljeno *de novo* ali sekundarno akutno mieloično levkemijo (AML) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), za katere standardna indukcijska kemoterapija ni primerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Dacogen mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtskih zdravil.

Odmerjanje

V enem krogu zdravljenja se zdravilo Dacogen aplicira v odmerku 20 mg/m^2 telesne površine z intravensko infuzijo, ki traja najmanj 1 uro, in sicer 5 zaporednih dni (torej skupno 5 odmerkov v enem krogu zdravljenja). Celoten dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg/m^2 , celotni odmerek v enem krogu zdravljenja pa ne sme preseči 100 mg/m^2 . V primeru izpuščenega odmerka je treba z zdravljenjem nadaljevati čimprej. Kroge zdravljenja je treba ponavljati vsake 4 tedne in pri tem upoštevati klinični odziv in toksično delovanje pri posameznem bolniku. Priporočeno je, da bolnik prejme najmanj 4 kroge zdravljenja. Za popolno ali delno remisijo so lahko potrebni več kot 4 krogi zdravljenja. Z zdravljenjem je mogoče nadaljevati, dokler je pri bolniku mogoče zaznati odziv, dokler bolniku koristi oziroma je bolezen pri njem stabilna, torej dokler bolezen očitno ne napreduje.

Če se hematološke vrednosti (na primer koncentracija trombocitov ali absolutno število nevtrofilcev) po 4 ciklih ne vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem ali če pride do napredovanja bolezni (če se poveča število blastov v periferni krvi ali poslabša število blastov v kostnem mozgu), velja bolnik za neodzivnega, zato je namesto uporabe zdravila Dacogen pri njem treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Rutinska uporaba premedikacije za preprečevanje navzee in bruhanja se ne priporoča, po potrebi pa jo je mogoče uporabiti.

Obravnava mielosupresije in z njo povezanih zapletov

Do mielosupresije in z njo povezanih neželenih učinkov (trombocitopenije, anemije, nevtropenije in febrilne nevtropenije) pride pogosto tako pri zdravljenih kot pri nezdravljenih bolnikih z AML. Zapleti mielosupresije vključujejo okužbe in krvavitve. Po presoji lečečega zdravnika je mogoče zdravljenje odložiti, če pri bolniku pride do spodaj navedenih ali podobnih zapletov zaradi mielosupresije:

- febrilna nevtropenija (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ in absolutno število nevtrofilcev $< 1.000/\mu\text{l}$),
- aktivna virusna, bakterijska ali glivična okužba (zaradi katere je potrebno intravensko zdravljenje z antiinfektivi ali obsežna podporna oskrba bolnika),
- krvavitev (gastrointestinalna krvavitev, krvavitev v urogenitalnem sistemu ali v pljučih s koncentracijo trombocitov $< 25.000/\mu\text{l}$ ali kakršnakoli krvavitev v centralnem živčevju).

Zdravljenje z zdravilom Dacogen je mogoče nadaljevati, ko se stanje glede navedenih zapletov izboljša ali stabilizira z ustreznim zdravljenjem (antiinfektivna zdravila, transfuzije, rastni faktorji).

Zakasnitev odmerka je bila potrebna pri približno tretjini bolnikov, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Dacogen. Zmanjšanje odmerka ni priporočeno.

Pediatrična populacija

Zdravila Dacogen se ne sme uporabljati pri otrocih z AML, starih < 18 let, ker učinkovitost ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili. Če pride do poslabšanja jetrne funkcije, je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Študij pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic niso ocenili (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Dacogen je treba aplicirati z intravensko infuzijo. Centralni venski kateter ni potreben. Za navodila za rekonstitucijo in razredčevanje zdravila pred apliciranjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na decitabin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Dacogen lahko poslabša mielosupresijo in z njo povezane zaplete, vključno z okužbami in krvavitvami, ki se pojavljajo pri bolnikih z AML. Zato je pri teh bolnikih povečano tveganje za hude okužbe (zaradi katerega koli patogena kot so bakterije, glive ali virusi) z možnim smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe in jih takoj zdraviti.

Pri večini bolnikov v kliničnih študijah je bila izhodiščna mielosupresija stopnje 3/4. Pri bolnikih z izhodiščno mielosupresijo stopnje 2 so opazili poslabšanje mielosupresije pri večini bolnikov in pogostejše kot pri bolnikih z izhodiščno mielosupresijo stopnje 1 ali 0. Mielosupresija, ki jo povzroči zdravilo Dacogen, je reverzibilna. Celotno krvno sliko in koncentracijo trombocitov je treba določati v rednih presledkih, poleg tega pa še vsakokrat, kadar je to klinično indicirano in pred vsakim krogom zdravljenja. Če pride do mielosupresije oziroma zapletov, povezanih z njo, je mogoče zdravljenje z zdravilom Dacogen prekiniti in/ali uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (ILD- Interstitial Lung Disease) (vključno s pljučnimi infiltrati, organizirano pljučnico in pljučno fibrozo) brez znakov infekcijske etiologije. Za izključitev ILD je treba skrbno spremljati bolnike z akutnim ali nepojasnjenim poslabšanjem pljučnih simptomov. Če je ILD potrjena, je treba uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8)

Okvara jeter

Uporabe zdravila pri bolnikih z okvaro jeter niso določili. Pri odmerjanju zdravila Dacogen bolnikom z okvaro jeter in bolnikom, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter, je potrebna previdnost. Delovanje jeter je treba preverjati pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim krogom zdravljenja, v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Uporabe zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic niso proučevali. Pri odmerjanju zdravila Dacogen bolnikom s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina $[CrCl] < 30$ ml/min) je potrebna previdnost. Delovanje ledvic je treba preverjati pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim krogom zdravljenja, v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.2).

Bolezni srca

Bolniki z anamnezo hudega kongestivnega srčnega popuščanja ali s klinično nestabilno boleznijo srca niso bili vključeni v klinične študije, zato varnost in učinkovitost uporabe zdravila Dacogen pri teh bolnikih nista ugotovljeni. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih kardiomiopatije z dekompenzacijo srca, ki je v nekaterih primerih izzvenela po prekinitvi zdravljenja, zmanjšanju odmerka ali po prilagoditvi zdravljenja. Bolnike, zlasti tiste z boleznimi srca v anamnezi, je treba spremljati glede znakov in simptomov srčnega popuščanja.

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanem tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Ob prvem pojavu simptomov ali znakov sindroma diferenciacije, je treba razmisliti o i.v. zdravljenju z velikimi odmerki kortikosteroidov in spremljanju hemodinamike. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Dacogen, dokler simptomi ne izzvenijo, če pa se ponovijo, je potrebna previdnost.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 0,5 mmol kalija na vialo. Po rekonstituciji in razredčitvi raztopine za intravensko infundiranje to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To zdravilo vsebuje 0,29 mmol (6,67 mg) natrija na vialo. Po rekonstituciji in razredčitvi raztopine za intravensko infundiranje to zdravilo vsebuje 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) natrija na odmerek, odvisno od infuzijske tekočine za razredčenje. To ustreza 0,7-7% maksimalnega dnevnega vnosa 2 mg natrija za odrasle po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z decitabinom niso izvedli. Obstaja možnost medsebojnega delovanja zdravil z drugimi učinkovinami, ki se tudi aktivirajo s sekvenčno fosforilacijo (z intracelularnim delovanjem fosfokinaze) in/ali presnavljajo z encimi, vpletenimi v inaktivacijo decitabina (npr. citidin deaminaza). Pri kombiniranju teh učinkovin z decitabinom je zato potrebna previdnost.

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na decitabin

Metaboličnih interakcij zaradi presnove s citokromom (CYP) 450 ni pričakovati, saj se decitabin ne presnavlja s tem encimskim sistemom, ampak z oksidativno deaminacijo.

Vpliv decitabina na sočasno uporabljena zdravila

Glede na to, da se decitabin *in vitro* le v majhni meri veže na proteine v plazmi (< 1%), ni zelo verjetno, da bi izpodrival sočasno uporabljene učinkovine pri njihovi vezavi na proteine v plazmi. Pokazalo se je, da decitabin *in vitro* šibek zaviralec transporta, ki ga posreduje P-glikoprotein, zato tudi ni pričakovati, da bi vplival na transport sočasno uporabljenih zdravil, ki ga posreduje P-glikoprotein (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala decitabina (glejte poglavje 5.3), morajo ženske v rodni dobi v času zdravljenja z zdravilom Dacogen in še 6 mesecev po njegovem zaključku uporabljati učinkovito kontracepcijo in paziti, da ne bi zanosile. Moške je treba opozoriti, naj v času zdravljenja z zdravilom Dacogen in še 3 mesece po njegovem zaključku uporabljajo učinkovito kontracepcijo, da ne bi spočeli otroka (glejte poglavje 5.3).

Uporabe decitabina s hormonskimi kontraceptivi niso proučevali.

Nosečnost

O uporabi zdravila Dacogen pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Rezultati študij kažejo teratogeno delovanje decitabina pri podganah in miših (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Glede na rezultate študij na živalih in mehanizem delovanja se zdravila Dacogen ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki so v rodni dobi in ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja morajo vse ženske v rodni dobi opraviti test nosečnosti. Če bolnica uporablja zdravilo Dacogen med nosečnostjo ali če zanosi v času uporabe tega zdravila, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se decitabin oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Uporaba zdravila Dacogen je v času dojenja kontraindicirana, zato mora bolnica prekiniti z dojenjem v primeru, da potrebuje zdravljenje s tem zdravilom (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

O vplivu uporabe decitabina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V nekliničnih študijah na živalih je decitabin vplival na plodnost samcev in deloval mutageno. Zaradi možnosti, da bi zdravljenje z zdravilom Dacogen povzročilo neplodnost, naj se moški posvetujejo glede shranjevanja sperme, ženske v rodni dobi pa glede zamrzovanja jajčec še pred začetkom zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dacogen ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, da v času zdravljenja lahko pride do neželenih učinkov, kot je anemija, zato jim je treba priporočiti previdnost pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejše poročani neželeni učinki ($\geq 35\%$), so zvišana telesna temperatura, anemija in trombocitopenija.

Med najbolj pogostimi neželenimi učinki stopnje 3/4 ($\geq 20\%$) so bili pljučnica, trombocitopenija, nevtropenija, febrilna nevtropenija in anemija.

V kliničnih študijah so se pojavili neželeni učinki s smrtnim izidom med zdravljenjem ali v 30 dneh po zadnjem odmerku študijskega zdravila pri 30% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dacogen in pri 25% bolnikov v primerjalni skupini.

V skupini, ki je prejela zdravilo Dacogen, je bila pojavnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov večja pri ženskah kot pri moških (43% proti 32%).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri 293 bolnikih z AML, ki so prejeli zdravilo Dacogen. V preglednici so povzeti podatki iz kliničnih študij z AML in v obdobju po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki zdravila so naštetih po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki pri uporabi zdravila Dacogen

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek	Pogostnost	
			vse stopnje ^a (%)	stopnji 3-4 ^a (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	pljučnica*	24	20
		okužba sečil*	15	7
		vse druge vrste okužb (virusne, bakterijske, glivične)*, b, c, d	63	39
	pogosti	septični šok*	6	4
		sepsa*	9	8
		sinusitis	3	1
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	sindrom diferenciacije	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	febrilna nevtropenija*	34	32
		nevtropenija*	32	30
		trombocitopenija*, e	41	38
		anemija	38	31
		levkopenija	20	18
	občasni	pancitopenija*	< 1	< 1
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost, vključno z anafilaktično reakcijo ^f	1	< 1
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hiperglikemija	13	3
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol	16	1
Srčne bolezni	občasni	kardiomiopatija	< 1	< 1
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	krvavitev iz nosu	14	2
	neznana pogostnost	intersticijska bolezen pljuč	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska	31	2
		bruhanje	18	1
		navzea	33	< 1
	pogosti	stomatitis	7	1
	neznana pogostnost	enterokolitis, vključno z nevtropeničnim kolitisom, vnetjem slepega črevesa*	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalno delovanje jeter	11	3
	pogosti	hiperbilirubinemija ^g	5	< 1

Bolezni kože in podkožja	občasni	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom)	< 1	NA
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura	48	9

^a najvišja stopnja po dokumentu Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) nacionalnega onkološkega inštituta ZDA (National Cancer Institute, NCI)

^b ne vključuje pljučnice, okužbe sečil, sepse, septičnega šoka in sinusitisa

^c Najpogostejše poročane "druge okužbe" v študiji DACO-016 so bile: oralni herpes, oralna kandidiaza, faringitis, okužba zgornjih dihal, celulitis, bronhitis, nazofaringitis.

^d vključuje infekcijski enterokolitis

^e vključuje krvavitve, ki so povezane s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri

^f vključuje prednostne izraze: preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok, anafilaktoidna reakcija in anafilaktoidni šok

^g V kliničnih študijah AML in mielodisplastičnega sindroma (MDS) je bila pogostnost poročanja hiperbilirubinemije 11% za vse stopnje in 2% za stopnji 3-4.

* vključuje dogodke s smrtnim izidom

NA = navedba ni smiselna

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološki neželeni učinki

Hematološki neželeni učinki, ki so povezani z zdravilom Dacogen in o katerih so najbolj pogosto poročali, vključujejo febrilno nevtropenijo, trombocitopenijo, nevtropenijo, anemijo in levkopenijo.

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin, so poročali o resnih neželenih učinkih v povezavi s krvavitvami, od katerih so bili nekateri smrtni, na primer krvavitve v centralno živčevje (2%) in gastrointestinalna krvavitve (2%). Navedeni zapleti so sodili v sklop zapletov hude trombocitopenije.

Hematološke neželene učinke je treba odkrivati z rutinskim določanjem celotne krvne slike, nato pa jih po potrebi zdraviti z uvedbo čimprejšnjega podpornega zdravljenja. Podporno zdravljenje vključuje profilaktično odmerjanje antibiotikov in/ali rastnih faktorjev (na primer G-CSF) za preprečevanje nevtropenije ter transfuzij za odpravljanje anemije oziroma trombocitopenije v skladu z bolnišničnimi smernicami. Za primere, v katerih je treba odmerjanje decitabina odložiti, glejte poglavje 4.2.

Infekcijski in parazitski neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin, so v povezavi z okužbami poročali o resnih neželenih učinkih z možnim smrtnim izidom, kot so septični šok, sepsa, pljučnica in druge okužbe (virusne, bakterijske in glivične).

Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč (vključno s pljučnimi infiltrati, organizirano pljučnico in pljučno fibrozo) brez znakov infekcijske etiologije.

Bolezni prebavil

Med zdravljenjem z decitabinom so poročali o pojavu enterokolitisa, vključno z nevtropeničnim kolitisom in vnetjem slepega črevesa. Enterokolitis lahko vodi v septične zaplete in je lahko povezan s smrtnim izidom.

Sindrom diferenciacije

Pri bolnikih, ki so prejeli decitabin so poročali o primerih sindroma diferenciacije (imenovanem tudi sindrom retinojske kisline). Sindrom diferenciacije je lahko smrten; simptomi in klinični dokazi vključujejo dihalno stisko, pljučne infiltrate, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, pljučni edem, periferni edem, hitro pridobivanje telesne mase, plevralne izlive, perikardialne izlive, hipotenzijo in disfunkcijo ledvic. Sindrom diferenciacije se lahko pojavi z levkocitozo ali brez nje (glejte poglavje 4.4). Pojavita se lahko tudi sindrom kapilarne puščanja in koagulopatija (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri pediatričnih bolnikih temelji na omejenih podatkih iz študije faze I/II za oceno farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti zdravila Dacogen pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 14 let) z recidivno ali neodzivno AML (n = 17) (glejte poglavje 5.1). V tej pediatrični študiji niso opazili nobenih novih znakov glede varnosti zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem pri ljudeh ni nobenih neposrednih izkušenj, prav tako ne obstaja specifičen antidot. V objavljeni literaturi pa so podatki iz zgodnjih kliničnih študij, po katerih so pri odmerkih, ki so bili več kot 20-krat višji od terapevtskega odmerka, poročali o povečanem obsegu mielosupresije, vključno z dolgotrajno nevtropenijo in trombocitopenijo. Toksično delovanje se verjetno lahko pokaže kot poslabšanje neželenih učinkov, predvsem mielosupresije. Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja je uvedba podpornih ukrepov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi pirimidinskih baz, oznaka ATC: L01BC08

Mehanizem delovanja

Decitabin (5-aza-2'-deoksicitidin) je analog citidinskega deoksinukleozida, ki v nizkih odmerkih selektivno zavira DNA metiltransferaze in s tem povzroča hipometilacijo promotorjev genov, kar lahko omogoči reaktivacijo tumor zaviralnih genov, sproži celično diferenciacijo ali staranje celic, čemur sledi programirana celična smrt.

Klinične izkušnje

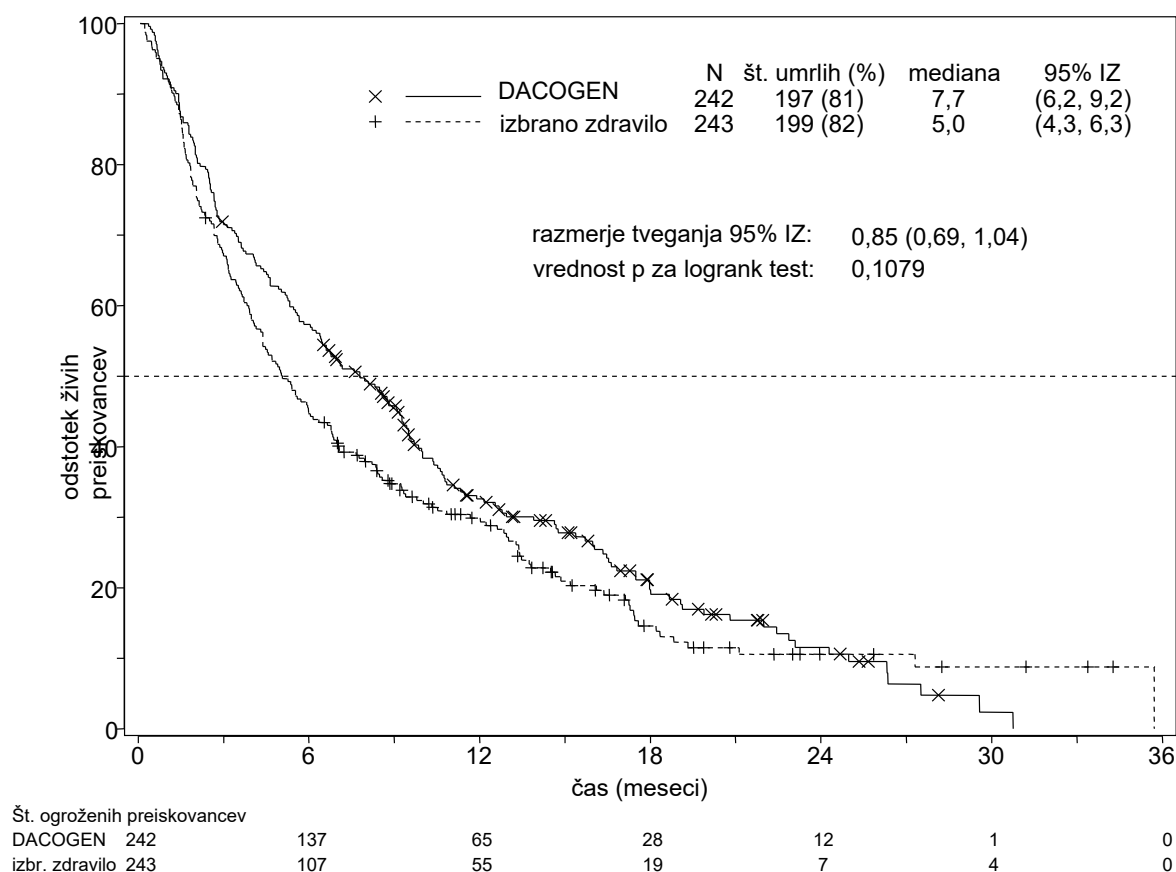
Uporabo zdravila Dacogen so proučevali v odprti, randomizirani, multicentrični študiji faze III (DACO-016) pri bolnikih z nedavno odkrito *de novo* ali sekundarno AML po klasifikaciji SZO. Zdravilo Dacogen (n = 242) so primerjali z drugim zdravilom (izbrano zdravilo, n = 243), ki si ga je bolnik izbral po nasvetu zdravnika izmed naslednjih dveh možnosti: samo podporno zdravljenje (n = 28, 11,5%) ali citarabin enkrat na dan subkutano v odmerku 20 mg/m² 10 zaporednih dni vsake 4 tedne (n = 215, 88,5%). Zdravilo Dacogen so bolnikom aplicirali z enourno intravensko infuzijo v odmerku 20 mg/m² enkrat na dan 5 zaporednih dni vsake 4 tedne.

V študijo niso vključili bolnikov, ki so bili primerni za standardno indukcijsko kemoterapijo, kar je razvidno iz naslednjih izhodiščnih karakteristik. V populaciji z namenom zdravljenja (intent-to-treat, ITT) je znašala mediana starost bolnikov 73 let (od 64 do 91 let). Šestintrideset odstotkov preiskovancev je imelo ob izhodišču nizko citogenetsko stopnjo tveganja, preostali preiskovanci pa so imeli srednjo citogenetsko stopnjo tveganja. Bolnikov z ugodno citogenetiko niso vključili v študijo. Petindvajset odstotkov preiskovancev je imelo ocenjeno stanje zmogljivosti po lestvici ECOG ≥ 2. Enainosemdeset odstotkov preiskovancev je imelo sočasno še druge pomembne bolezni (na primer okužbo ali katero od bolezni srca ali pljuč). Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Dacogen, je bilo 209 (86,4%) pripadnikov bele rase in 33 (13,6%) pripadnikov azijske rase.

V študiji je bil primarni cilj opazovanja celokupno preživetje. Sekundarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov, pri katerih pride do popolne remisije po oceni neodvisnega strokovnjaka. Terciarna cilja opazovanja pa sta bila preživetje brez napredovanja bolezni in preživetje brez dogodkov.

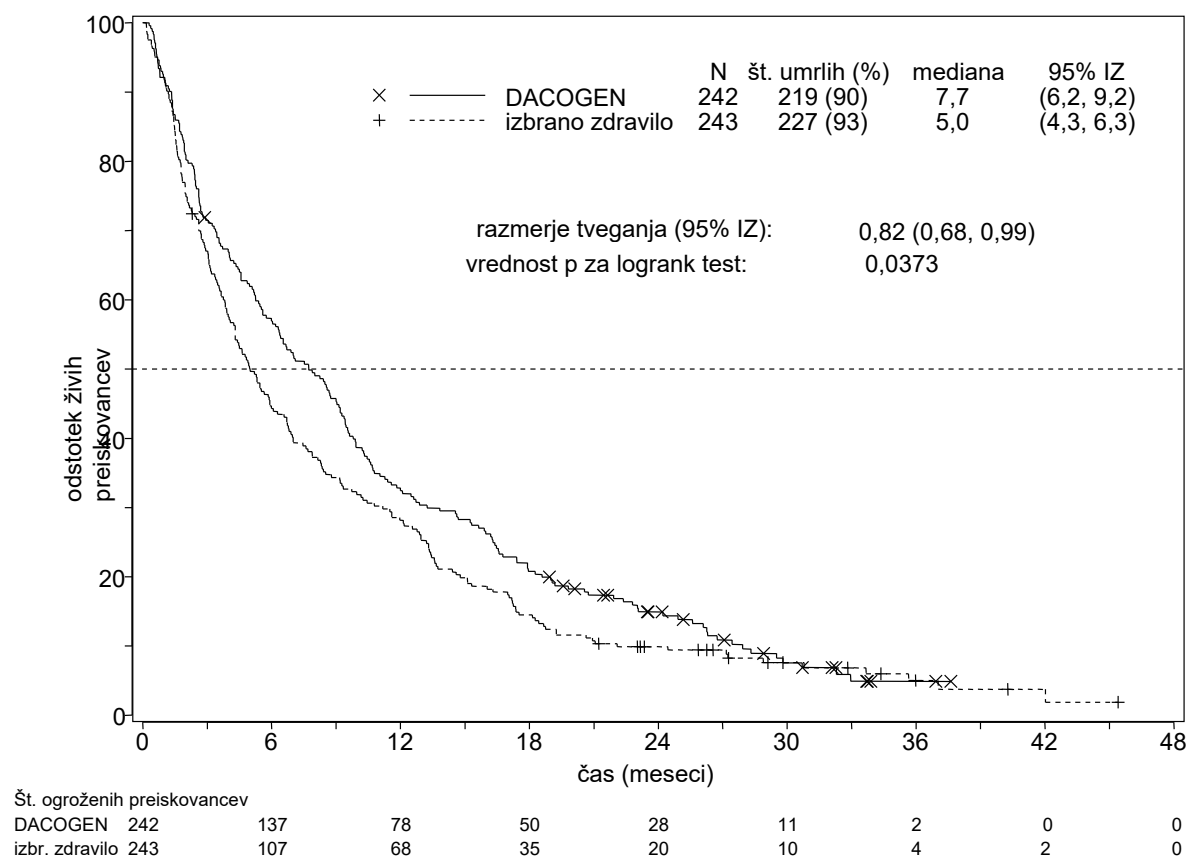
V ITT populaciji je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Dacogen, mediana vrednost celokupnega preživetja 7,7 mesecev v primerjavi s 5,0 mesecev pri bolnikih iz skupine z izbranim zdravilom (razmerje tveganja 0,85; 95-odstotni IZ: 0,69, 1,04, $p = 0,1079$). Razlika ni dosegla statistične značilnosti, vendar podatki kažejo trend izboljševanja preživetja s 15-odstotnim zmanjšanjem tveganja za smrt v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dacogen (slika 1). Po cenzuriranju podatkov zaradi nadaljnje uporabe zdravil, ki potencialno lahko spreminjajo potek bolezni (torej induksijske kemoterapije ali hipometilirajočih sredstev), kažejo rezultati analize celotnega preživetja 20-odstotno zmanjšano tveganje za smrt v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Dacogen [razmerje tveganja = 0,80, (95-odstotni IZ: 0,64; 0,99), vrednost $p = 0,0437$].

Slika 1. Celokupno preživetje (ITT populacija)



Po dodatnem 1 letu opazovanja (podatkov o preživetju po daljšem času opazovanja) so rezultati analize vpliva zdravila Dacogen na celokupno preživetje pokazali klinično izboljšanje v primerjavi s skupino z izbranim zdravilom (7,7 meseca v primerjavi s 5,0 meseca, razmerje tveganja = 0,82, 95-odstotni IZ: 0,68, 0,99, nominalna vrednost $p = 0,0373$, slika 2).

Slika 2. Analiza podatkov preživetja po daljšem času opazovanja (ITT populacija)



Po rezultatih začetne analize podatkov ITT populacije je prišlo do statistično značilne razlike pri deležu bolnikov, ki so dosegli popolno remisijo (CR + CRp), pri čemer je bil delež teh bolnikov večji v skupini z zdravilom Dacogen (17,8% (43/242)) v primerjavi s tovrstnim deležem v skupini z izbranim zdravilom (7,8% (19/243)); razlika med njima pa je znašala 9,9% (95-odstotni IZ: 4,07; 15,83), vrednost $p = 0,0011$. Pri bolnikih, ki so dosegli popolno remisijo oziroma popolno remisijo z nepopolno normalizacijo vrednosti trombocitov, je bil mediani čas do največjega odziva 4,3 meseca, mediano trajanje največjega odziva pa je znašalo 8,3 meseca. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo statistično značilno daljše v skupini bolnikov z zdravilom Dacogen 3,7 meseca, (95-odstotni IZ: 2,7; 4,6) v primerjavi s skupino z izbranim zdravilom, v kateri je znašalo 2,1 meseca (95-odstotni IZ: 1,9; 3,1); razmerje tveganja 0,75 (95-odstotni IZ: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Ti rezultati so prikazani v preglednici 2, kjer so prikazani tudi drugi cilji opazovanja.

Preglednica 2: Drugi cilji opazovanja učinkovitosti v študiji DACO-016 (populacija ITT)

izidi	Dacogen n = 242	izbrano zdravilo (združeni podatki) n = 243	vrednost 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%)	-
preživetje brez dogodkov ^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		
preživetje brez napredovanja	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031

bolezni ^a	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b	
----------------------	--	--

CR = popolna remisija (complete remission); CRp = popolna remisija z nepopolno normalizacijo vrednosti trombocitov (complete remission with incomplete platelet recovery), OR = razmerje obetov (odds ratio), HR = razmerje tveganja (hazard ratio)

- = ni mogoče oceniti

^a podana je mediana vrednost števila mesecev

^b 95-odstotni interval zaupanja

V vnaprej določenih podskupinah glede na posamezne parametre bolezni (in sicer glede na citogenetsko stopnjo tveganja, oceno na lestvici ECOG [skupine Eastern Cooperative Oncology Group], starost, vrsto AML in izhodiščno število blastnih celic v kostnem mozgu) so bili celokupno preživetje in deleži bolnikov s popolno remisijo podobni kot v celotni študijski populaciji.

Uporabo zdravila Dacogen kot prvega zdravila so ocenjevali tudi v odprti študiji faze 2 z eno samo skupino (DACO-017) pri 55 bolnikih, ki so bili stari > 60 let in so imeli AML po klasifikaciji SZO. Primarni cilj opazovanja je bil delež bolnikov s popolno remisijo, ki je bila ocenjena s strani neodvisnega strokovnjaka. Sekundarni cilj opazovanja v tej študiji je bilo celokupno preživetje. Zdravilo Dacogen so bolnikom aplicirali z enourno intravensko infuzijo v odmerku 20 mg/m² enkrat na dan 5 zaporednih dni vsake 4 tedne. V ITT populaciji je bil pri bolnikih, ki so prejeli Dacogen, delež tistih, ki so dosegli popolno remisijo, 23,6% (95-odstotni IZ: 13,2; 37)(13/55). Mediani čas do popolne remisije je znašal 4,1 meseca, mediano trajanje popolne remisije pa 18,2 meseca. V ITT populaciji je znašala mediana celotnega preživetja 7,6 mesecev (95-odstotni IZ: 5,7, 11,5).

Učinkovitosti in varnosti zdravila Dacogen pri bolnikih z akutno promielocitno levkemijo ali z levkemijo centralnega živčevja niso ocenjevali.

Pediatrična populacija

V odprti multicentrični študiji faze I/II so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravila Dacogen z zaporednim odmerjanjem s citarabinom pri otrocih, ki so bili stari od 1 meseca do manj kot 18 let in so imeli recidivno ali neodzivno AML. V to študijo so skupno vključili 17 preiskovancev, ki so prejeli 20 mg/m² zdravila Dacogen, med njimi je 9 preiskovancev prejelo 1 g/m² citarabina, 8 preiskovancev pa je prejelo največji sprejemljivi odmerek citarabina 2 g/m². Vsi preiskovanci so prekinili študijsko zdravljenje. Med razlogi za prekinitev zdravljenja so bili med drugim napredovanje bolezni (12 preiskovancev [70,6%]), nadaljevanje zdravljenja s presaditvijo (3 preiskovanci [17,6%]), odločitev raziskovalca (1 preiskovanec [5,9%]) in "drugo" (1 preiskovanec [5,9%]). Poročani neželeni učinki so se ujemali z znanim varnostnim profilom zdravila Dacogen pri odraslih (glejte poglavje 4.8). Na osnovi teh negativnih rezultatov se zdravilo Dacogen ne sme uporabljati pri otrocih z AML, starih manj kot 18 let, ker učinkovitost ni bila dokazana (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za oceno parametrov populacijske farmakokinetike decitabina so združili podatke iz 3 kliničnih študij, v katere je bilo vključenih 45 bolnikov, ki so imeli AML ali mielodisplastični sindrom (MDS) in so jih zdravili po 5-dnevni shemi. V vsaki od teh študij so farmakokinetične lastnosti decitabina ocenjevali 5. dan prvega kroga zdravljenja.

Porazdelitev

Farmakokinetiko decitabina po enurni aplikaciji intravenske infuzije so opisovali s pomočjo linearnega dvoprostornega modela, in sicer jo označuje hitro izločanje iz centralnega prostora in razmeroma počasna porazdelitev iz perifernega prostora. Farmakokinetične lastnosti decitabina pri tipičnem bolniku (s telesno maso 70 kg/telesno površino 1,73 m²) so navedene v preglednici 3 spodaj.

Preglednica 3: Povzetek rezultatov analize parametrov populacijske farmakokinetike pri tipičnem bolniku, ki je prejemal enourno intravensko infuzijo zdravila DACOGEN v odmerku 20 mg/m² enkrat na dan 5 zaporednih dni vsake 4 tedne

parameter ^a	napovedana vrednost	95% IZ
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{kum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
očistek (l/h)	298	249 - 359

^a celotni odmerek na krog zdravljenja je znašal 100 mg/m²

Decitabin ima linearno farmakokinetiko in po intravenski infuziji doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 0,5 ure. Po podatkih simulacije z modelom so farmakokinetični parametri neodvisni od časa (kar pomeni, da se ne razlikujejo od kroga do kroga zdravljenja), pa tudi kopičenja niso opazili pri tej shemi odmerjanja. Vezava decitabina na proteine v plazmi je zanemarljiva (< 1%). Volumen porazdelitve decitabina v stanju dinamičnega ravnovesja (Vd_{ss}) je pri bolnikih z rakom velik, kar pomeni, da se porazdeli po perifernih tkivih. Ni dokazov, da bi šlo pri tem za kakršnokoli odvisnost od starosti bolnika, očistka kreatinina, celotnega bilirubina ali bolezni.

Biotransformacija

V celici fosfokinaze s sekvenčno fosforilacijo aktivirajo decitabin v ustrezen trifosfat, tega pa nato DNA polimeraze vgradijo v DNA. *In vitro* podatki o presnovi in rezultati študije masnega ravnovesja pri ljudeh kažejo, da encimski sistem s citokromom P450 ni vključen v presnovo decitabina. Presnova verjetno poteka predvsem z deaminacijo s citidin deaminazo, in sicer v jetrih, ledvicah, črevesnem epiteliju in krvi. Rezultati študije masnega ravnovesja pri ljudeh so pokazali, da je nespremenjen decitabin v plazmi prispeval približno 2,4% celotne radioaktivnosti v plazmi. Domnevajo, da glavni presnovki v krvnem obtoku niso farmakološko aktivni. Prisotnost teh presnovkov v urinu, visoka vrednost celotnega očistka iz telesa in majhen obseg izločanja nespremenjenega decitabina z urinom (~4% odmerka) kažejo, da se *in vivo* decitabin v precejšnji meri presnovi. Rezultati študij *in vitro* kažejo, da decitabin v koncentracijah, ki lahko presegajo 20-kratno najvišjo izmerjeno terapevtsko koncentracijo v plazmi (C_{max}), niti ne zavira niti ne inducira encimov CYP 450. Zato ni pričakovati presnovnih interakcij v povezavi z encimskim sistemom CYP oziroma medsebojnega delovanja s snovmi, ki se presnavljajo po tej poti. Poleg tega *in vitro* podatki kažejo, da je decitabin le v manjši meri substrat P-glikoproteina.

Izločanje

Pri bolnikih z rakom je bil po intravenski aplikaciji povprečen očistek decitabina iz plazme > 200 l/h pri zmerni stopnji interindividualne variabilnosti (s koeficientom variacije [CV] približno 50%). Pri izločanju decitabina ima izločanje nespremenjene učinkovine le majhno vlogo.

Rezultati študije masnega ravnovesja z radioaktivno označenim ¹⁴C-decitabinom pri bolnikih z rakom kažejo, da se z urinom izloči 90% apliciranega odmerka decitabina (4% nespremenjene učinkovine).

Dodatne informacije pri posebnih skupinah bolnikov

Vpliva okvare ledvic oziroma jeter, spola, starosti in rase pripadnosti na farmakokinetiko decitabina niso formalno proučevali. Podatki o posebnih skupinah bolnikov izhajajo iz farmakokinetičnih podatkov iz 3 zgoraj omenjenih študij in iz študije faze I pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (N = 14; 15 mg/m² v 3-urni infuziji vsakih 8 ur 3 dni).

Starejši

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da farmakokinetika decitabina ni odvisna od starosti bolnika (v proučevanem okviru od 40 do 87 let, mediana starost 70 let).

Pediatrična populacija

Rezultati analize populacijske farmakokinetike decitabina so pokazali, da se ob upoštevanju telesne velikosti, farmakokinetični parametri decitabina pri pediatričnih bolnikih z AML ne razlikujejo od tovrstnih parametrov pri odraslih bolnikih z AML ali mielodisplastičnim sindromom.

Spol

Rezultati analize populacijske farmakokinetike decitabina ne kažejo klinično pomembnih razlik med moškimi in ženskami.

Rasna pripadnost

Bolniki v študijah so bili večinoma belci, vendar rezultati analize populacijske farmakokinetike decitabina kažejo, da rasna pripadnosti nima očitnega vpliva na izpostavljenost decitabinu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter niso formalno proučevali farmakokinetike decitabina. Rezultati študije masnega ravnovesja pri ljudeh in zgoraj navedenih preizkusov *in vitro* kažejo, da encimski sistem CYP po vsej verjetnosti ni vpleten v presnovo decitabina. Poleg tega manjši obseg rezultatov analize populacijske farmakokinetike kaže, da farmakokinetični parametri niso v večji meri odvisni od koncentracije celotnega bilirubina kljub širokemu razponu koncentracij celotnega bilirubina. Okvara jeter torej verjetno ne vpliva na izpostavljenost decitabinu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic niso formalno proučevali farmakokinetike decitabina. Rezultati analize populacijske farmakokinetike na podlagi omejenega obsega podatkov o decitabinu kažejo, da farmakokinetični parametri niso v večji meri odvisni od normaliziranega očistka kreatinina kot kazalca ledvične funkcije. Okvara ledvic torej verjetno ne vpliva na izpostavljenost decitabinu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Formalnih študij kancerogenosti z decitabinom niso opravili. Podatki iz literature kažejo, da ima decitabin kancerogeni potencial. Razpoložljivi podatki iz študij *in vitro* in *in vivo* vsebujejo dovolj dokazov, ki potrjujejo genotoksični potencial decitabina. Po podatkih iz literature decitabin škodljivo deluje na vse faze reproduktivnega cikla, vključno s plodnostjo, z razvojem zarodka in plodu in s postnatalnim razvojem. Rezultati študije toksičnega delovanja ponavljajočih odmerkov v več ciklikih na podganah in kuncih kažejo, da je poglavito toksično delovanje mielosupresija, ki vključuje delovanje na kostni mozeg, ki je po prenehanju zdravljenja reverzibilno. Poleg tega so opazili toksično delovanje na prebavila, pri samcih pa tudi atrofijo testisov, ki se v načrtovanih obdobjih okrevanja ni popravila. Pri odmerjanju decitabina neonatalnim/juvenilnim podganam je bil splošni profil toksičnega delovanja podoben kot pri starejših podganah.

Nevrovedenjski razvoj in sposobnost razmnoževanja pri neonatalnih/juvenilnih podganah, zdravljenih z odmerki, ki inducirajo mielosupresijo, nista bila prizadeta (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalijev dihidrogenfosfat (E340)
natrijev hidroksid (E524)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Rekonstituirana in razredčena raztopina

V 15 minutah po rekonstituciji je treba koncentrat (v 10 ml sterilne vode za injekcije) razredčiti s hladnimi (2 °C - 8 °C) infuzijskimi tekočinami. Tako pripravljeno razredčeno raztopino za intravensko infundiranje je treba hraniti pri 2 °C - 8 °C, in sicer največ 3 ure, nato pa jo je pred uporabo mogoče največ 1 uro hraniti pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti v priporočenem roku, kot je navedeno zgoraj. Uporabnik je sam odgovoren za ravnanje z zdravilom v skladu s priporočenimi časovnimi roki in pogoji shranjevanja in za zagotavljanje rekonstitucije v aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in razredčevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-mililitrska viala iz prozornega brezbarvnega stekla tipa I, z butilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s plastično dvižno zaporko; viala vsebuje 50 mg decitabina.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priporočila za varno ravnanje z zdravilom

Raztopina ne sme priti v stik s kožo, zato je obvezna uporaba zaščitnih rokavic. Upoštevati je treba standardne postopke, ki so predpisani za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Postopek rekonstitucije

Prašek je treba aseptično rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije. Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje približno 5 mg decitabina pri pH vrednosti od 6,7 do 7,3. Raztopino je treba v 15 minutah po rekonstituciji dodatno razredčiti s hladnimi infuzijskimi tekočinami (9 mg/ml ([0,9%] raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje] do končne koncentracije od 0,15 do 1,0 mg/ml. Za rok uporabnosti in previdnostne ukrepe pri shranjevanju rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

Zdravila Dacogen se ne sme infundirati skupaj z drugimi zdravili po istem intravenskem dostopu/kanalu.

Odstranjevanje zdravila

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/792/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20 september 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22. maj 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljen v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, invseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dacogen 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
decitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mg decitabina.
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml koncentrata 5 mg decitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: kalijev dihidrogenfosfat (E340), natrijev hidroksid (E524) in klorovodikova kislina.
Za podrobnejše podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaprta viala : shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za rok uporabnosti zdravila po rekonstituciji in razredčenju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/792/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Dacogen 50 mg prašek za infuzijo
decitabin
i. v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 mg

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dacogen 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje decitabin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dacogen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dacogen
3. Kako uporabljati zdravilo Dacogen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dacogen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dacogen in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dacogen

Dacogen je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino "decitabin".

Za kaj uporabljamo zdravilo Dacogen

Zdravilo Dacogen uporabljamo za zdravljenje vrste raka, ki ga imenujemo "akutna mieloična levkemija" ali s kratico "AML". To je vrsta raka, ki prizadene krvne celice. Zdravilo Dacogen boste prejeli, če so vam nedavno postavili diagnozo AML. Zdravilo uporabljamo samo pri odraslih bolnikih.

Kako deluje zdravilo Dacogen

Zdravilo Dacogen deluje tako, da zavira rast rakastih celic in jih tudi ubija.

Če vas zanima, kako zdravilo Dacogen deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dacogen

Ne uporabljajte zdravila Dacogen:

- če ste alergični na decitabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite.

Če ne veste zagotovo, ali kaj od navedenega velja za vas, se pred uporabo zdravila Dacogen posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dacogen se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate:

- majhno število krvnih ploščic (trombocitov), rdečih krvnih celic ali belih krvnih celic,
- okužbo,
- bolezen jeter,
- hudo bolezen ledvic,

- bolezen srca.

Če ne veste zagotovo, ali kaj od navedenega velja za vas, se pred uporabo zdravila Dacogen posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Dacogen lahko povzroči resno imunsko reakcijo, imenovano 'sindrom diferenciacije' (glejte poglavje 4 'Možni neželeni učinki').

Preiskave oziroma pregledi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dacogen in na začetku vsakega kroga zdravljenja boste opravili krvne preiskave. S temi preiskavami bo zdravnik preveril:

- ali imate dovolj krvnih celic in
- ali je delovanje vaših jeter in ledvic primerno.

Z zdravnikom se pogovorite o pomenu rezultatov krvnih preiskav.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Dacogen ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Dacogen

Obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Mednje sodijo tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta in zeliščna zdravila. To je pomembno zato, ker zdravilo Dacogen lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Dacogen.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Dacogen, ker lahko škoduje vašemu otroku. Če lahko zanosite, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dacogen prosil, da opravite test nosečnosti. Če med zdravljenjem z zdravilom Dacogen zanosite, takoj obvestite zdravnika.
- Če prejemate zdravilo Dacogen, ne smete dojiti, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Plodnost in kontracepcija pri moških in ženskah

- Moški v času uporabe zdravila Dacogen ne smejo spočeti otroka.
- Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in do 3 mesece po zaključku zdravljenja.
- Pogovorite se z zdravnikom, če bi radi pred začetkom zdravljenja shranili spermo.
- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še 6 mesecev po njegovem zaključku.
- Pogovorite se z zdravnikom, če bi radi pred začetkom zdravljenja zamrznili jajčeca.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi zdravila Dacogen boste morda utrujeni ali brez moči. Če pride do tega, ne vozite in ne uporabljajte zahtevnih orodij in strojev.

Zdravilo Dacogen vsebuje kalij in natrij

- To zdravilo vsebuje 0,5 mmol kalija v eni viali. Po pripravi zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.
- To zdravilo vsebuje 0,29 mmol (6,67 mg) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v eni viali. Po pripravi zdravilo vsebuje med 13,8 mg in 138 mg natrija na odmerek. To ustreza 0,7-7% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Če ste na dieti z zmanjšanim vnosom soli, se pogovorite z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Dacogen

Zdravilo Dacogen vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, ki sta usposobljena za dajanje tovrstnih zdravil.

Koliko zdravila Dacogen je treba uporabiti

- Zdravnik bo izračunal, kolikšen odmerek zdravila Dacogen potrebujete, kar je odvisno od vaše telesne višine in mase (oziroma od telesne površine).
- Ustrezen odmerek je 20 mg/m² telesne površine.
- Zdravilo Dacogen boste 5 dni prejemali vsak dan, nato pa boste 3 tedne brez zdravila. To se imenuje "krog zdravljenja" in se ponovi vsake 4 tedne. Običajno boste prejeli najmanj 4 kroge zdravljenja.
- Glede na to, kako se boste odzvali na zdravljenje, lahko vaš zdravnik odloži odmerek ali spremeni skupno število krogov zdravljenja, ki jih boste prejeli.

Kako se daje zdravilo Dacogen

Raztopino boste prejemali v veno (v obliki infuzije), kar bo trajalo eno uro.

Če prejmete več zdravila Dacogen, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta odmerjala zdravnik in medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (da bi prišlo do prevelikega odmerjanja), kar je sicer malo verjetno, vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

Če pozabite priti na infuzijo zdravila Dacogen

Če pozabite ali ne morete priti na infuzijo zdravila, se čimprej dogovorite za drug termin. Za uspešno zdravljenje je zelo pomembno, da pridete na vsak dogovorjeni obisk.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro

- Zvišana telesna temperatura: lahko je znak okužbe, do katere lahko pride zaradi zmanjšanega števila belih krvnih celic (zelo pogosto).
- Bolečine v prsih ali zadihanost (z zvišano telesno temperaturo oziroma s kašljem ali brez njiju): to so lahko znaki okužbe pljuč, ki jo imenujemo "pljučnica" (zelo pogosto) ali vnetje pljuč (intersticijska bolezen pljuč [pogostnost neznana]) ali kardiomiopatije (bolezni srčne mišice [občasno]), ki jo lahko spremlja otekanje gležnjev, rok, nog in stopal.
- Krvavitev: mednje sodi tudi prisotnost krvi v blatu, ki je lahko znak krvavitve v želodcu ali črevesju (pogosto).
- Težave pri gibanju, govorjenju ali razumevanju ali težave z vidom, nenaden hud glavobol, epileptičen napad, odrevenelost ali šibkost kateregakoli dela telesa. To so lahko znaki krvavitve v glavi (pogosto).
- Oteženo dihanje, otekanje ustnic, srbenje ali izpuščaj: do njih lahko pride zaradi alergijske (preobčutljivostne) reakcije (pogosto).
- Resna imunska reakcija (sindrom diferenciacije), ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, kašelj, oteženo dihanje, izpuščaj, zmanjšanje količine urina, hipotenzijo (nizek krvni tlak), otekanje rok ali nog in hitro pridobivanje telesne mase (neznana pogostnost).

Če opazite katerega od zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Drugi neželeni učinki zdravila Dacogen vključujejo

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil
- druge okužbe kjer koli na telesu, povzročene z bakterijami, virusi ali glivicami
- krvavitve ali podplutbe brez posebnega vzroka - so lahko znaki zmanjšane števila krvnih ploščic (trombocitopenije)
- utrujenost ali bledica - sta lahko znaka zmanjšane števila rdečih krvnih celic (anemije)
- visoke koncentracije sladkorja v krvi
- glavobol
- krvavitve iz nosu
- driska
- bruhanje
- občutek slabosti
- zvišana telesna temperatura
- nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bakterijska okužba krvi - je lahko znak zmanjšane števila belih krvnih celic
- vnetje nosne sluznice ali izcedek iz nosu, vnetje sinusov
- razjede v ustih ali na jeziku
- povečana koncentracija 'bilirubina' v krvi

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in krvnih ploščic (pancitopenija)
- bolezen srčne mišice
- rdeče, boleče lise na koži, ki so nekoliko dvignjene nad raven kože, zvišana telesna temperatura, zvečano število belih krvnih celic - so lahko znaki "akutne febrilne nevtrofilne dermatoze" ali "Sweetovega sindroma"

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje črevesa (tankega, debelega, slepega črevesa), s simptomi bolečine v trebuhu, napenjanja ali driske. Vnetje črevesa lahko vodi v septične zaplete, ki so lahko povezani s smrtnim izidom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dacogen

- Za shranjevanje zdravila Dacogen je odgovoren vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Koncentrat je treba razredčiti s hladno infuzijsko tekočino v 15 minutah po rekonstituciji. Tako pripravljeno razredčeno raztopino je treba hraniti v hladilniku pri 2 °C - 8 °C, in sicer največ 3 ure, nato pa jo je pred uporabo mogoče največ 1 uro hraniti pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C).

- Za ustrezno odstranjevanje morebitnega neuporabljenega zdravila Dacogen je odgovoren vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dacogen

- Učinkovina je decitabin. Ena viala s praškom vsebuje 50 mg decitabina. Po rekonstituciji z 10 ml vode za injekcije en mililiter koncentrata vsebuje 5 mg decitabina.
- Druge sestavine zdravila so kalijev dihidrogenfosfat(E340), natrijev hidroksid(E524) in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH). Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Dacogen in vsebina pakiranja

Dacogen je bel do skoraj bel prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Na voljo je v 20-mililitrski stekleni viali, ki vsebuje 50 mg decitabina. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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: 800.688.77 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. REKONSTITUCIJA

Raztopina ne sme priti v stik s kožo, zato je obvezna uporaba zaščitnih rokavic. Upoštevati je treba standardne postopke, ki so predpisani za ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Prašek je treba aseptično rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije. Po rekonstituciji en mililiter raztopine vsebuje približno 5 mg decitabina pri pH vrednosti od 6,7 do 7,3. Raztopino je treba v 15 minutah po rekonstituciji dodatno razredčiti s hladno (2°C - 8°C) infuzijsko tekočino (9 mg/ml [0,9%] raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje) do končne koncentracije od 0,15 do 1,0 mg/ml.

Za rok uporabnosti in previdnostne ukrepe pri shranjevanju rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 5 v navodilu za uporabo zdravila.

2. APLICIRANJE ZDRAVILA

Rekonstituirano raztopino infundirajte intravensko, infuzija pa naj teče 1 uro.

3. ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Vsebina vial je namenjena le enkratni uporabi, morebitno neporabljeno raztopino pa je treba zavreči. Morebitno neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.