

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dacogen 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 50 mg decytabiny.

Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań, każdy ml koncentratu roztworu zawiera 5 mg decytabiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda fiolka zawiera 0,29 mmol sodu (E524).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dacogen jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Dacogen należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Dawkowanie

W cyklu leczenia, produkt Dacogen podaje się w dawce 20 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, powtarzanym codziennie przez 5 kolejnych dni (np. w sumie 5 dawek na cykl leczenia). Całkowita dawka dobową nie może przekraczać 20 mg/m², a całkowita dawka w cyklu leczenia nie może przekraczać 100 mg/m². W razie pominięcia dawki należy wznowić leczenie tak szybko jak to możliwe. Cykl należy powtarzać co 4 tygodnie, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i stwierdzonej toksyczności. Zaleca się, by pacjenci otrzymywali co najmniej 4 cykle; jednakże do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji może być konieczne zastosowanie więcej niż 4 cykle. Leczenie można kontynuować tak długo, jak pacjent wykazuje odpowiedź, odnosi z niego korzyści lub wykazuje stabilizację, np. przy braku jawnej progresji.

Jeśli po 4 cyklach wartości hematologiczne u pacjenta (np. liczba płytek krwi lub bezwzględna liczba neutrofilii) nie wróciły do poziomów przed leczeniem lub jeśli następuje progresja choroby (zwiększa się liczba blastocytów na obwodzie lub zmniejsza się liczba blastocytów w szpiku kostnym), można uznać pacjenta za niereagującego na leczenie i należy rozważyć alternatywne leczenie.

Nie zaleca się rutynowego zapobiegania nudnościom i wymiotom lecz można je stosować w razie potrzeby.

Postępowanie z mielosupresją i związanymi z nią powikłaniami

Supresja szpiku i zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją (małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia i gorączka neutropeniczna) często występują u leczonych i nieleczonych pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Powikłania mielosupresji obejmują zakażenia i krwawienie. Leczenie może być wstrzymane przez lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta stwierdza się powikłania związane z mielosupresją takie jak opisane poniżej:

- gorączka neutropeniczna (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ i bezwzględna liczba neutrofilów $< 1000/\mu\text{l}$);
- czynne wirusowe, bakteryjne lub grzybicze zakażenie (np. wymagające podawania dożylnych leków przeciwwzakaźnych lub dodatkowej opieki);
- krwotoki (żołądkowo-jelitowy, moczowo-płciowy, płucny z liczbą płytek krwi $< 25\ 000/\mu\text{l}$ lub jakiegokolwiek krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym).

Leczenie produktem Dacogen można wznowić, gdy nastąpi poprawa tych stanów lub stabilizacja za pomocą odpowiedniego leczenia (terapia przeciwnieinfekcyjna, przetoczenia krwi lub stosowanie czynników wzrostu).

W badaniach klinicznych, u około jednej trzeciej pacjentów otrzymujących produkt Dacogen, konieczne było opóźnienie podania dawki. Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież

Ponieważ nie ustalono skuteczności, nie należy stosować produktu leczniczego Dacogen u dzieci z AML w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie oceniano potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów, u których nastąpi pogorszenie czynności wątroby należy dokładnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt Dacogen podaje się we wlewie dożylnym. Nie jest konieczny centralny port żylny.

Instrukcje przygotowywania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Podczas leczenia produktem Dacogen może dochodzić do mielosupresji i powikłań związanych z mielosupresją, w tym zakażeń i krwawień, które występują u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Dlatego, u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko ciężkich infekcji (jakiegokolwiek patogenami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi), z możliwym skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i niezwłocznie leczyć.

W badaniach klinicznych większość pacjentów miało mielosupresję stopnia 3. lub 4. U większości pacjentów z wyjściowymi nieprawidłowościami stopnia 2. stwierdzano pogorszenie supresji oraz, znacznie częściej niż u pacjentów z wyjściowymi nieprawidłowościami, stopnia 1. lub 0.

Mielosupresja powodowana przez produkt Dacogen jest odwracalna. Należy systematycznie badać pełną morfologię krwi oraz liczbę płytek krwi wg wskazań klinicznych oraz przed każdym cyklem leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi mielosupresja lub powikłania związane z mielosupresją, leczenie produktem Dacogen można przerwać i (lub) można zastosować środki wspomagające (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD) (w tym nacieki w płucach, organizujące się zapalenie płuc i włóknienie płuc) bez objawów, o etiologii zakaźnej. Aby wykluczyć ILD, należy dokładnie zbadać pacjentów z ostrym wystąpieniem lub niewyjaśnionym nasileniem objawów płucnych. W razie potwierdzenia ILD należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono stosowania produktu Dacogen u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Podczas stosowania produktu Dacogen u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe niewydolności wątroby, należy zachować ostrożność. Należy wykonać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu Dacogen u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Podczas stosowania produktu Dacogen u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy zachować ostrożność. Należy wykonać badania czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Choroby serca

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca, byli wykluczeni z badań klinicznych i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Dacogen u tych pacjentów. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii z dekompensacją czynności serca, w niektórych przypadkach odwracalną po przerwaniu leczenia, zmniejszeniu dawki lub leczeniu wspomagającym. Należy obserwować pacjentów, szczególnie z chorobą serca w wywiadzie, w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca.

Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego także jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może skutkować zgonem (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć leczenie dużymi dawkami dożylnych kortykosteroidów i monitorowanie parametrów hemodynamicznych przy pierwszym wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych, wskazujących na zespół różnicowania. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu Dacogen do czasu ustąpienia objawów i w razie ponownego ich wystąpienia należy zachować ostrożność.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mmola potasu w fiołce. Po odtworzeniu i rozcieńczeniu roztworu do infuzji dożylnych, lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu w dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,29 mmola (6,67 mg) sodu w fiołce. Po odtworzeniu i rozcieńczeniu roztworu do infuzji dożylnych, lek zawiera od 13,8 mg do 138 mg (0,6 - 6 mmoli) sodu w dawce (w zależności od rodzaju użytego do rozcieńczenia płynu do infuzji), co odpowiada 0,7-7% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań decytabiny dotyczących interakcji.

Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami, które także są aktywowane w procesie fosforylacji sekwencyjnej (za pomocą wewnątrzkomórkowej fosfokinazy) i (lub) metabolizowane przez enzymy biorące udział w inaktywacji decytabiny (np. dezaminaza cytydynowa). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania decytabiny z tymi substancjami czynnymi.

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na decytabinę

Nie przewiduje się interakcji metabolicznych związanych z cytochromem (CYP) 450, gdyż metabolizm decytabiny nie przebiega tym szlakiem, lecz w procesie deaminacji oksydacyjnej.

Wpływ decytabiny na jednocześnie podawane produkty lecznicze

Ponieważ decytabina *in vitro* słabo wiąże się z białkami osocza (< 1%), jest mało prawdopodobne by wypierała jednocześnie podawane produkty lecznicze z ich wiązań białkowych. Decytabina jest *in vitro* słabym inhibitorem transportu przy udziale glikoproteiny P i dlatego także nie oczekuje się wpływu na transport jednocześnie podawanych produktów leczniczych przy udziale glikoproteiny P (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na potencjał genotoksyczny decytabiny (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać zajścia w ciążę podczas terapii produktem Dacogen i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i należy ich pouczyć, by nie doprowadzili do poczęcia dziecka w trakcie przyjmowania produktu Dacogen i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Nie badano stosowania decytabiny z hormonalnymi środkami antykoniecznymi.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Dacogen u kobiet w ciąży. Badania wykazały, że decytabina jest teratogenna u szczurów i myszy (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania, produktu Dacogen nie należy stosować w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej antykonieczności. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Jeśli lek jest stosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy decytabina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Produkt Dacogen jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią; dlatego jeśli jest konieczne stosowanie tego leku, należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu decytabiny na płodność u ludzi. W przedklinicznych badaniach zwierząt wykazano, że decytabina wpływała na płodność u samców i była mutagenna. Ze względu na możliwość wywołania przez produkt Dacogen niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia, a kobiety w wieku rozrodczym uzyskały poradę odnośnie możliwości zamrożenia komórek jajowych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Dacogen wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia mogą u nich wystąpić takie działania niepożądane jak niedokrwistość. Z tego powodu należy zalecać ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej ($\geq 35\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były gorączka, niedokrwistość i małopłytkowość.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. ($\geq 20\%$) były zapalenie płuc, małopłytkowość, neutropenia, gorączka neutropeniczna i niedokrwistość.

W badaniach klinicznych, 30% pacjentów stosujących produkt Dacogen i 25% pacjentów z grupy kontrolnej miało zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku.

W grupie badanej otrzymującej produkt Dacogen, częstość rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była większa u kobiet niż u mężczyzn (43% vs 32%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone u 293 pacjentów z ostrą białaczką szpikową, leczonych produktem Dacogen. Poniższa tabela przedstawia dane z badań klinicznych ostrej białaczki szpikowej oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z kategorią częstości. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania produktu Dacogen

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Częstość	
			Wszystkie stopnie ^a (%)	Stopnie 3.-4. ^a (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc [*]	24	20
		zakażenie dróg moczowych [*]	15	7
		Wszystkie pozostałe zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) ^{*, b, c, d}	63	39
	Często	wstrząs septyczny [*]	6	4
		posocznica [*]	9	8
		zapalenie zatok	3	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	zezpół różnicowania	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	gorączka neutropeniczna [*]	34	32
		neutropenia [*]	32	30
		małopłytkowość ^{*,e}	41	38
		niedokrwistość	38	31
		leukopenia	20	18

	Niezbyt często	pancytopenia*	< 1	< 1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna ^f	1	< 1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hiperglikemia	13	3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy	16	1
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatia	< 1	< 1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	krwawienie z nosa	14	2
	Nieznana	śródmiażdżowa choroba płuc	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka	31	2
		wymioty	18	1
		nudności	33	< 1
	Często	zapalenie jamy ustnej	7	1
Nieznana	zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, w tym neutropeniczne zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy*	Nieznana	Nieznana	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	nieprawidłowa czynność wątroby	11	3
	Często	hiperbilirubinemia ^g	5	< 1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweet'a)	< 1	ND
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka	48	9

^a Kryteria stopniowania działań niepożądanych wg Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria

^b Z wyjątkiem zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, posocznicy, wstrząsu septycznego i zapalenia zatok.

^c Najczęściej zgłaszanymi „innymi zakażeniami” w badaniu DACO-016 były: opryszczka jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła.

^d W tym infekcyjne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy.

^e Obejmuje krwotok związany z małopłytkowością, w tym przypadki zgonów.

^f Obejmuje preferowane określenia: nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktoidalna, wstrząs anafilaktoidalny.

^g W badaniach klinicznych AML i zespołu mielodysplastycznego (MDS), hiperbilirubinemię zgłaszano u 11% badanych dla wszystkich stopni i u 2% badanych dla stopni 3.-4.

* Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.

ND = nie dotyczy

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem produktem Dacogen, były gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość i leukopenia.

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano ciężkie, związane z krwawieniem, działania niepożądane, niektóre prowadzące do zgonu, takie jak krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym (2%) i krwotok żołądkowo-jelitowy (2%), w kontekście ciężkiej małopłytkowości.

Z hematologicznymi działaniami niepożądanymi należy postępować rutynowo badając pełną morfologię krwi, i w razie potrzeby, szybko podając leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające obejmuje podawanie profilaktyczne antybiotyków i (lub) czynnika wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii

i przetoczenia krwi w niedokrwistości lub małopłytkowości, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. Stany, kiedy należy wstrzymać podawanie decytabiny, patrz punkt 4.2.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane związane z zakażeniami, z możliwym skutkiem śmiertelnym, takie jak wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie płuc i inne zakażenia (wirusowe, bakteryjne i grzybicze), występujące u pacjentów otrzymujących decytabinę.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia decytabiną zgłaszano przypadki zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, w tym neutropeniczne zapalenie okrężnicy i kąticy. Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy może prowadzić do powikłań septycznych ze skutkiem śmiertelnym.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD) (w tym nacieki w płucach, organizujące się zapalenie płuc i włóknienie płuc) bez objawów o etiologii zakaźnej.

Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego także jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może skutkować zgonem, a objawy kliniczne mogą obejmować niewydolność oddechową, nacieki w płucach, gorączkę, wysypkę, obrzęk płuc, obrzęk obwodowy, szybki przyrost masy ciała, wysięk do opłucnej, wysięk do osierdzia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek. Zespół różnicowania może wystąpić z lub bez towarzyszącej leukocytozy. Może wystąpić także zespół przesiąkania włósniczek i koagulopatia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa z badania fazy I/II, oceniającego właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i skuteczność produktu Dacogen u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 14 lat) z nawrotową lub lekooporną AML (n = 17) (patrz punkt 5.1). Nie obserwowano żadnych nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem w tym badaniu u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma bezpośredniej wiedzy o przedawkowaniu u ludzi ani specyficznego antidotum. Jednakże, wczesne dane z badania klinicznego opublikowane w literaturze dla dawek ponad 20-krotnie przewyższających obecną dawkę terapeutyczną, zgłaszały zwiększoną mielosupresję, w tym neutropenię i małopłytkowość. Toksyczność prawdopodobnie objawia się zaostrzeniem działań niepożądanych, głównie mielosupresją. Leczenie przedawkowania powinno być leczeniem wspomagającym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antymetabolity, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC08

Mechanizm działania

Decytabina (5-aza-2'-deoksycytydina) jest analogiem deoksynukleozydowym cytydyny, który w małych dawkach hamuje selektywnie metylotransferazy DNA, powodując hipometylację promotorów genów, co może skutkować reaktywacją genów supresorowych nowotworów, indukcją różnicowania komórkowego lub starzenia się komórek z następującą zaprogramowaną śmiercią komórki.

Dane z badań klinicznych

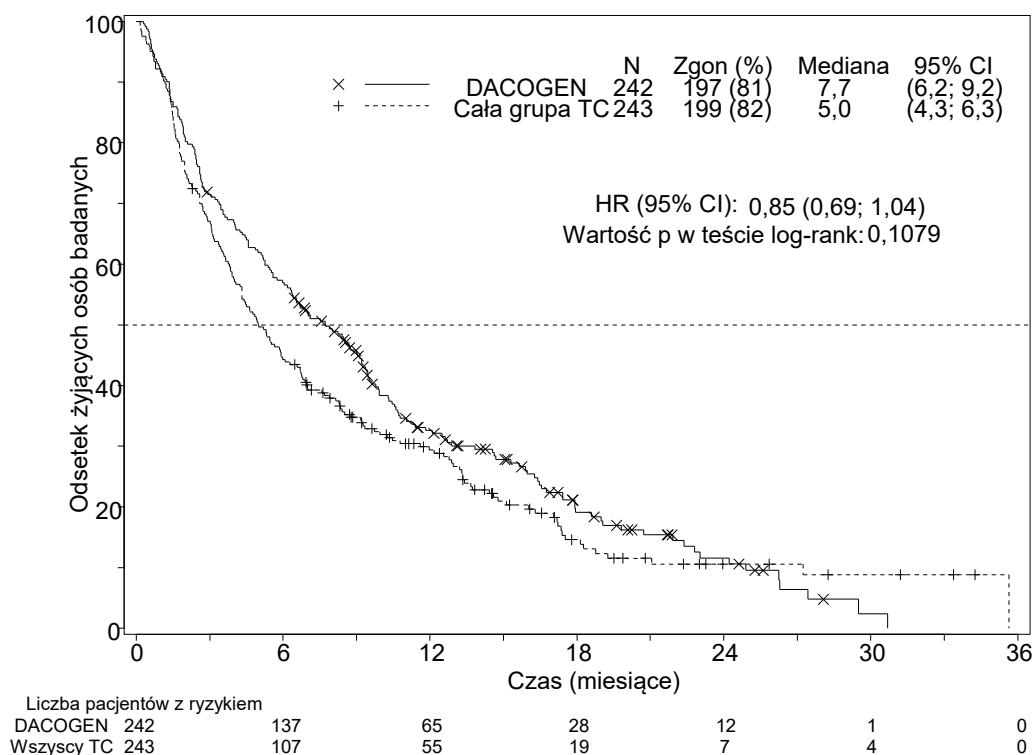
Stosowanie produktu Dacogen było przedmiotem otwartego, randomizowanego, wielośrodkowego badania III fazy (DACO-016) u pacjentów z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Produkt Dacogen (n = 242) porównywano z terapią z wyboru (TC, n = 243), na którą składały się wybrane przez pacjenta po poradzie lekarza: wyłącznie terapia wspomagająca (n = 28; 11,5%) lub cytarabina podawana podskórnie w dawce 20 mg/m² raz na dobę, przez kolejnych 10 dni, powtarzane co 4 tygodnie (n = 215; 88,5%). Produkt Dacogen podawano w dawce 20 mg/m² raz na dobę w 1- godzinnym dożylnym wlewie przez kolejnych 5 dni, powtarzane co 4 tygodnie.

Osoby, które uznano za kandydatów do standardowej indukcji chemioterapii, nie zostały włączone do badania, jak wykazano w charakterystyce wyjściowej poniżej. Mediana wieku w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT) wyniosła 73 lata (zakres od 64 do 91 lat). 36% osób badanych miało niekorzystne rokowanie cytogenetyczne w punkcie wyjścia. Pozostałe osoby badane miały pośrednie rokowanie cytogenetyczne. Pacjentów z korzystnym rokowaniem cytogenetycznym nie włączono do badania. 25% osób badanych miało status wydolności ECOG \geq 2. 81% osób badanych miało istotne choroby współistniejące (np.: zakażenie, zaburzenia serca, zaburzenia płuc). Liczebność pacjentów leczonych produktem Dacogen wynosiła: rasa biała 209 (86,4%) i rasa azjatycka 33 (13,6%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowitych remisji oceniany przez niezależnych ekspertów. Trzeciorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu wolnego od zdarzeń.

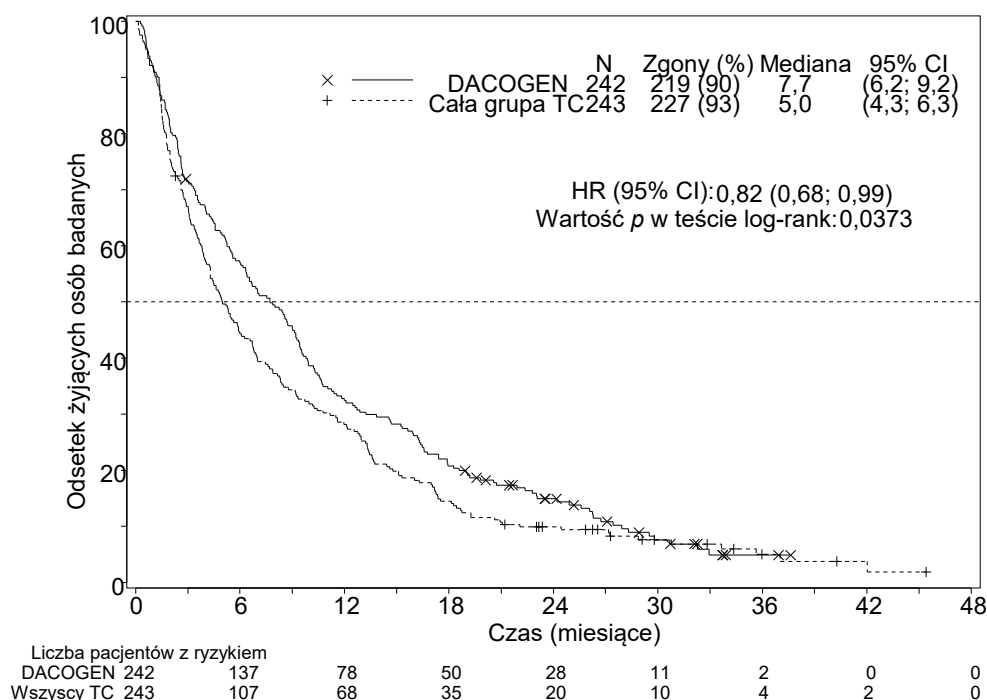
Mediana czasu przeżycia całkowitego w populacji ITT wyniosła 7,7 miesięcy u osób leczonych produktem Dacogen w porównaniu do 5,0 miesięcy u osób w grupie TC (współczynnik ryzyka HR = 0,85; 95% CI: 0,69; 1,04; $p = 0,1079$). Ta różnica nie uzyskała znamienności statystycznej, jednakże stwierdzono trend w kierunku poprawy przeżywalności z 15% zmniejszeniem ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen (Wykres 1). Gdy usunięto terapie potencjalnie modyfikujące chorobę (np.: indukcja chemioterapii lub czynnik hipometylujący) analiza wskaźnika przeżycia całkowitego wykazała 20% zmniejszenie ryzyka zgonu u osób w grupie otrzymującej produkt Dacogen [HR = 0,80; (95% CI: 0,64; 0,99), wartość $p = 0,0437$].

Wykres 1. Czas przeżycia całkowitego (populacja ITT)



W analizie dojrzałych danych dotyczących przeżywalności z dodatkowym 1 rokiem, wpływ produktu Dacogen na czas przeżycia całkowitego, wykazano kliniczną poprawę w porównaniu do grupy TC (7,7 miesiący vs. 5,0 miesiący, odpowiednio, współczynnik ryzyka = 0,82; 95% CI: 0,68; 0,99; nominalna wartość p = 0,0373, Wykres 2).

Wykres 2. Analiza danych dojrzałego czasu przeżycia całkowitego (populacja ITT)



W oparciu o wstępną analizę w populacji ITT, osiągnięto statystycznie znaczącą różnicę w całkowitym odsetku odpowiedzi (CR + CRp) na korzyść osób w grupie Dacogen, 17,8% (43/242), w porównaniu do grupy TC, 7,8% (19/243); różnica terapii 9,9% (95% CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. Mediany czasu do najlepszej odpowiedzi i czasu trwania najlepszej odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRp wynosiły, odpowiednio, 4,3 miesiące i 8,3 miesięcy. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znacząco dłuższy u osób z grupy Dacogen, 3,7 miesięcy (95% CI: 2,7; 4,6), w porównaniu z osobami z grupy TC, 2,1 miesięcy (95% CI: 1,9; 3,1); współczynnik ryzyka 0,75 (95% CI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Wyniki te oraz pozostałe punkty końcowe przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Pozostałe punkty końcowe skuteczności w badaniu DACO-016 (populacja ITT)

Wynik	Dacogen n = 242	TC (łącznie) n = 243	wartość-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%)	-
EFS ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		
PFS ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b		

CR = całkowita remisja; CRp = całkowita remisja z niepełnym powrotem płytek krwi do normy, EFS = czas wolny od zdarzeń, PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby, OR = iloraz szans, HR = współczynnik ryzyka

- = nie oceniano

^a Opisana jako mediana czasu w miesiącach

^b 95% przedział ufności

Odsetki przeżycia całkowitego i całkowitej remisji w wybranych wcześniej podgrupach chorobowych (tj. ryzyka cytogenetycznego, punktacji *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG], wieku, typu ostrej białaczki szpikowej i wyjściowej liczby blastocytów w szpiku kostnym) były spójne z wynikami w całej badanej populacji.

Stosowanie produktu Dacogen jako terapii wstępnej badano również w otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy (DACO-017) u 55 osób > 60 lat z ostrą białaczką szpikową zgodnie z klasyfikacją WHO. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita remisja (CR), oceniana przez niezależnych ekspertów. Drugorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego. Dacogen podawano w dawce 20 mg/m² raz na dobę w 1-godzinnym dożylnym wlewie przez kolejnych 5 dni, co powtarzano co 4 tygodnie. W analizie ITT, odsetek CR 23,6% (95% CI: 13,2; 37) stwierdzono u 13/55 osób otrzymujących Dacogen. Mediana czasu do osiągnięcia CR wyniosła 4,1 miesiące, a mediana czasu trwania CR wyniosła 18,2 miesiące. Mediana czasu przeżycia całkowitego w populacji ITT wyniosła 7,6 miesiące (95% CI: 5,7; 11,5).

Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Dacogen u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową lub białaczką OUN.

Dzieci i młodzież

Otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy I/II oceniało bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Dacogen, podawanego sekwencyjnie z cytarabiną u dzieci w wieku od 1 miesiąca do < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie AML. W sumie, w badaniu wzięło udział 17 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Dacogen w dawce 20 mg/m², z czego 9 pacjentów otrzymywało cytarabinę w dawce 1 g/m², a 8 pacjentów otrzymywało cytarabinę w maksymalnej tolerowanej dawce 2 g/m². Wszyscy pacjenci przerwali badane terapie. Przyczyny przerwania leczenia obejmowały: progresję choroby (12 osób [70,6%]), przygotowania do przeszczepienia (3 [17,6%]), decyzję badacza (1 [5,9%]) i „inne” (1 [5,9%]). Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Dacogen u dorosłych (patrz punkt 4.8). W oparciu o te negatywne wyniki, produktu Dacogen nie należy stosować u dzieci z AML w wieku < 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane o populacyjnych parametrach farmakokinetycznych (PK) decytabiny uzyskano z 3 badań klinicznych u 45 pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym (MDS), stosujących schemat 5-dniowy. W każdym z badań oceniano parametry PK decytabiny w piątym dniu pierwszego cyklu leczenia.

Dystrybucja

Farmakokinetykę decytabiny po 1-godzinnym dożylnym wlewie opisuje liniowy model dwu-kompartментowy, charakteryzujący się szybką eliminacją z kompartментu centralnego i względnie wolną dystrybucją z kompartментu obwodowego. W Tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne decytabiny dla typowego pacjenta (masa ciała 70 kg/p.c. 1,73 m²).

Tabela 3: Podsumowanie analizy populacyjnych parametrów PK dla typowego pacjenta otrzymującego 1-godzinne wlewy produktu Dacogen w dawce 20 mg/m² na dobę przez 5 dni co 4 tygodnie

Parametr ^a	Wartość prognozowana	95% CI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 - 79,6
Vd _{ss} (L)	116	84,1 - 153
CL (L/h)	298	249 - 359

^a Sumaryczna dawka w cyklu wynosiła 100 mg/m²

Decytabina wykazuje liniową farmakokinetykę i po podaniu dożylnym stężenia w stanie stacjonarnym są osiągnięte w ciągu 0,5 godziny. W oparciu o model symulacyjny, parametry PK były niezależne od czasu (tj. nie zmieniały się z cyklu na cykl) oraz nie stwierdzono kumulacji przy tym schemacie dawkowania. Wiązanie się decytabiny z białkami osocza jest nieistotne (< 1%). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vd_{ss}) decytabiny u pacjentów z rakiem jest duże, co wskazuje na dystrybucję do tkanek obwodowych. Nie było dowodów na zależność od wieku, klirensu kreatyniny, całkowitej bilirubiny czy choroby.

Metabolizm

Wewnątrzkomórkowo decytabina jest aktywowana w procesie fosforylacji sekwencyjnej za pomocą fosfokinazy do odpowiedniego trifosforanu, który następnie jest wbudowywany przez polimerazę DNA. Dane metabolizmu *in vitro* i wyniki badania równowagi masy u ludzi (ang. *human mass balance study*) wykazały, że układ cytochromu P450 nie bierze udziału w metabolizmie decytabiny. Główny szlak metaboliczny biegnie prawdopodobnie przez deaminację z udziałem deaminazy cytydynowej w wątrobie, nerkach, nabłonku jelit i krwi. Wyniki badania równowagi masy u ludzi wykazały, że niezmienną decytabiną w osoczu stanowiła około 2,4% całkowitej radioaktywności w osoczu. Głównych krążących metabolitów nie uważa się za czynne farmakologicznie. Obecność tych metabolitów w moczu razem z wysokim klirensiem w całym organizmie i małym wydalaniem niezmienną decytabiny do moczu (~4% dawki) wskazują, że decytabina jest znacznie metabolizowana *in vivo*. Badania *in vitro* wykazują, że decytabina nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 do stężeń aż do ponad 20-razy większych od maksymalnych stężeń terapeutycznych w osoczu (C_{max}). Dlatego nie oczekuje się metabolicznych interakcji przy udziale CYP i jest mało prawdopodobne, by decytabina wchodziła w interakcje z substancjami metabolizowanymi tym szlakiem. Ponadto, dane *in vitro* wykazały, że decytabina jest w małym stopniu substratem dla glikoproteiny P.

Eliminacja

Średni klirens osoczowy po podaniu dożylnym u pacjentów z rakiem wynosił > 200 l/h z umiarkowaną zmiennością międzyosobniczą (współczynnik zmienności [CV] około 50%). Wydalanie niezmienną leku okazuje się odgrywać tylko nieznaczną rolę w eliminacji decytabiny.

Wyniki badania równowagi masy u ludzi z radioaktywną ¹⁴C-decytabiną u pacjentów z rakiem wykazały, że 90% podanej dawki decytabiny (4% niezmienną leku) jest wydalane w moczu.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Formalnie nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek lub wątroby, płci, wieku lub rasy na farmakokinetykę decytabiny. Informacje o szczególnych grupach pacjentów pochodzą z danych farmakokinetycznych z 3 wspomnianych wyżej badań oraz z jednego badania I fazy u osób z MDS (N = 14; 15 mg/m² x 3-godziny co 8 godzin x 3 dni).

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że farmakokinetyka decytabiny nie zależy od wieku (zakres badanych od 40 do 87 lat; mediana 70 lat).

Dzieci i młodzież

Analiza populacyjna PK decytabiny wykazała, że po uwzględnieniu wielkości ciała nie ma różnicy między parametrami PK decytabiny u dzieci i młodzieży z AML, a dorosłymi z AML lub MDS.

Płeć

Populacyjna analiza farmakokinetyki decytabiny nie wykazała żadnych istotnych klinicznie różnic między mężczyznami i kobietami.

Rasa

Większość badanych pacjentów stanowiły osoby rasy kaukaskiej. Jednakże, populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że rasa nie ma widocznego wpływu na narażenie na decytabinę.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań decytabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki badania równowagi masy u ludzi i doświadczenia *in vitro* przytoczone wyżej wykazały, że jest mało prawdopodobne, by enzymy CYP brały udział w metabolizmie decytabiny. Ponadto, ograniczone dane z populacyjnej analizy farmakokinetyki wykazały brak istotnych zależności parametrów PK od szerokiego zakresu stężeń całkowitej bilirubiny. Dlatego jest mało prawdopodobne, by narażenie na decytabinę było zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań decytabiny u pacjentów z niewydolnością nerek. Ograniczone dane z populacyjnej analizy farmakokinetyki wykazały brak istotnych zależności parametrów PK od znormalizowanego klirensu kreatyniny, wskaźnika czynności nerek. Dlatego jest mało prawdopodobne by narażenie na decytabinę było zmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących rakotwórczości decytabiny. Doniesienia z literatury wskazują na możliwe działanie rakotwórcze decytabiny. Dostępne dane z badań *in vitro* i *in vivo* dostarczają wystarczające dowody na działanie genotoksyczne decytabiny. Dane z literatury wskazują także, że decytabina wywołuje działania niepożądane we wszystkich etapach cyklu reprodukcyjnego, w tym na płodność, rozwój embrionalno-płodowy i pourodzeniowy. Wielocykliczne badania toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek u szczurów i królików wykazały, że głównym szkodliwym działaniem była mielosupresja, w tym, odwracalny po odstawieniu leczenia, wpływ na szpik kostny. Stwierdzano również toksyczność żołądkowo-jelitową, a u samców atrofię jąder, nieodwracalną w wyznaczonym okresie. Podawanie decytabiny noworodkom czy młodym szczurom wykazało porównywalny profil toksyczności jak u starszych szczurów. Nie stwierdzono wpływu na rozwój neurobehawioralny ani zdolności rozrodcze, gdy noworodki/młode szczury otrzymywały dawki wywołujące mielosupresję. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu diwodorofosforan (E340)

Sodu wodorotlenek (E524)

Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata.

Odtworzony i rozcieńczony roztwór

W ciągu 15 minut od rekonstytucji koncentrat (w 10 ml sterylnej wody do wstrzykiwań) musi być dalej rozcieńczony w schłodzonym płynie infuzyjnym (2°C - 8°C). Tak rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej można przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C najwyżej przez 3 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) do 1 godziny przed podaniem.

Ze względów mikrobiologicznych przygotowany produkt należy użyć w zalecany czas podany powyżej. Użytkownik jest odpowiedzialny za przestrzeganie zalecanych czasów i warunków przechowywania i zapewnienie aseptycznych warunków przygotowywania roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka z przezroczystego bezbarwnego szkła typu I o objętości 20 ml, zamknięta korkiem z gumy butylowej, zabezpieczonym aluminiowym kapslem z plastikowym odrywaniem wieczkiem, zawierająca 50 mg decytabiny.

Wielkość opakowania: jedna fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Należy unikać kontaktu roztworu ze skórą i należy zakładać rękawiczki ochronne. Należy stosować się do standardowych procedur właściwego obchodzenia się i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

Procedura rekonstytucji

Proszek należy rozpuścić w warunkach aseptycznych w 10 ml wody do wstrzykiwań. Po rekonstytucji każdy ml zawiera około 5 mg decytabiny w pH 6,7 do 7,3. W ciągu 15 minut od rekonstytucji roztwór musi być dalej rozcieńczony schłodzonym płynem infuzyjnym (roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml [0,9%] lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań) do docelowego stężenia od 0,15 do 1,0 mg/ml. Okres ważności i warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

Produktu Dacogen nie należy podawać przez ten sam dostęp dożylny co inne produkty lecznicze.

Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/792/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2012
Data przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dacogen 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
decytabina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg decytabiny.
Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 5 mg decytabiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: potasu diwodorofosforan (E340), sodu wodorotlenek (E524) i kwas solny.
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dodatkowych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użycia.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nieotwarta fiolka: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Należy przeczytać ulotkę w celu uzyskania informacji o okresie ważności odtworzonego i rozcieńczonego produktu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/792/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Dacogen 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
decytabina
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Dacogen 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji decytabina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Dacogen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dacogen
3. Jak stosować lek Dacogen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dacogen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Dacogen i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Dacogen

Dacogen jest lekiem przeciwnowotworowym. Zawiera substancję czynną decytabinę.

W jakim celu się stosuje lek Dacogen

Dacogen jest stosowany w leczeniu rodzaju nowotworu o nazwie „ostra białaczka szpikowa”. Jest to rodzaj raka, który dotyczy komórek krwi. Lek Dacogen stosuje się przy pierwszym rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej. Stosuje się go u osób dorosłych.

Jak działa lek Dacogen

Lek Dacogen hamuje rozwój komórek raka, a także je zabija.

Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek pytań o działanie leku Dacogen lub dlaczego ten lek został zalecony pacjentowi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dacogen

Kiedy nie stosować leku Dacogen

- jeśli pacjent ma uczulenie na decytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Dacogen.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Dacogen należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent ma małą liczbę płytek krwi, czerwonych lub białych krwinek;
- jeśli pacjent ma zakażenie;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby;

- jeśli pacjent ma ciężką chorobę nerek;
- jeśli pacjent ma chorobę serca.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta, należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Dacogen.

Lek Dacogen może powodować ciężką reakcję immunologiczną zwaną „zespołem różnicowania” (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane).

Badania laboratoryjne

Pacjent będzie miał wykonane badania krwi przed rozpoczęciem stosowania leku Dacogen oraz przed każdym cyklem leczenia. Te badania mają sprawdzić:

- czy pacjent ma odpowiednią liczbę krwinek;
- czy wątroba i nerki działają prawidłowo.

Należy porozmawiać z lekarzem o tym, co oznaczają wyniki badania krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Dacogen nie stosuje się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Dacogen a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, również tych, które są wydawane bez recepty oraz o produktach ziołowych. Jest to ważne, gdyż lek Dacogen może wpływać na działanie innych leków, a także inne leki mogą wpływać na działanie leku Dacogen.

Ciąża i karmienie piersią

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Nie wolno stosować leku Dacogen jeśli pacjentka jest w ciąży, gdyż to może szkodzić dziecku. Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zaleci wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Dacogen. W razie zajścia w ciążę podczas stosowania leku Dacogen należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.
- Nie wolno karmić piersią podczas stosowania leku Dacogen. Nie wiadomo czy lek przenika do mleka matki.

Płodność i antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

- Mężczyźni nie powinni doprowadzić do poczęcia dziecka podczas stosowania leku Dacogen.
- Mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od jego zakończenia.
- Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent chce przechować swoje nasienie przed rozpoczęciem leczenia.
- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.
- Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce zamrozić swoje komórki jajowe przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent może odczuwać zmęczenie i osłabienie po podaniu leku Dacogen. Jeśli występuje taka reakcja, nie należy prowadzić pojazdów ani używać narzędzi czy obsługiwać maszyny.

Dacogen zawiera potas i sól

- Ten lek zawiera 0,5 mmola potasu w każdej fiołce. Po przygotowaniu leku, zawiera on mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu w dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.
- Ten lek zawiera 0,29 mmola (6,67 mg) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Po przygotowaniu leku, zawiera on od 13,8 mg do 138 mg sodu w dawce, co odpowiada

0,7 do 7% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent stosuje dietę niskosodową.

3. Jak stosować Dacogen

Dacogen będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy są przeszkoleni w podawaniu tego rodzaju leków.

Ile stosować

- Lekarz prowadzący ustali dawkę leku Dacogen. Zależy ona od wzrostu i masy ciała pacjenta (powierzchni ciała).
- Dawka wynosi 20 mg/m² powierzchni ciała.
- Pacjent będzie otrzymywał Dacogen codziennie przez 5 dni, następnie 3 tygodnie nie będzie otrzymywał leku. Jest to „cykl leczenia”, który powtarza się co 4 tygodnie. Zwykle stosuje się co najmniej 4 cykle.
- Lekarz prowadzący może opóźnić podawanie leku i zmienić całkowitą liczbę cykli w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Jak podawać lek Dacogen

Roztwór podawany jest do żyły (w postaci kroplówki). Trwa to jedną godzinę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Dacogen

Ten lek będzie podawał lekarz lub pielęgniarka. W razie mało prawdopodobnego zdarzenia przedawkowania lekarz będzie obserwował pacjenta w celu wykrycia działań niepożądanych i ich odpowiedniego leczenia.

Pominięcie zaplanowanej wizyty celem otrzymania leku Dacogen

W razie pominięcia wizyty, należy niezwłocznie umówić się na nowy termin. Jest to ważne, gdyż skuteczność tego leku zależy od przestrzegania schematu dawkowania.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych

- gorączka – może być objawem zakażenia spowodowanego małą liczbą białych krwinek (bardzo często);
- ból w klatce piersiowej lub duszność (z lub bez gorączki lub kaszlu): mogą być objawami zapalenia płuc (bardzo często) lub śródmiąższowego zapalenia płuc (częstość nieznana) lub kardiomiopatii (choroba mięśnia sercowego [niezbyt często]), której może towarzyszyć obrzęk kostek, dłoni, nóg i stóp;
- krwawienia: w tym krew w kale. To może być objaw krwawienia z żołądka lub jelit (często);
- trudności z poruszaniem się, mówieniem lub rozumieniem czy widzeniem; nagły silny ból głowy, drgawki, zdrętwienie lub osłabienie jakiegokolwiek części ciała. Mogą to być objawy krwawienia mózgowego (często);
- trudności w oddychaniu, obrzęk warg, świąd lub wysypka. To może wystąpić wskutek reakcji alergicznej (nadwrażliwości) (często);

- ciężka reakcja immunologiczna (zespół różnicowania), która może powodować gorączkę, kaszel, trudności w oddychaniu, wysypkę, zmniejszenie wydalania moczu, niedociśnienie (niskie ciśnienie tętnicze), obrzęk rąk i nóg i nagłe zwiększenie masy ciała (częstość nieznana).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.

Inne działania niepożądane związane z lekiem Dacogen

Bardzo częste (występujące u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych;
- inne zakażenie w jakiegokolwiek części organizmu spowodowane bakteriami, wirusami lub grzybami;
- częste krwawienia lub siniaki – to może być objaw zmniejszenia się liczby płytek krwi (małopłytkowość);
- uczucie zmęczenia lub bladość – to mogą być objawy zmniejszenia się liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- duże stężenie cukru we krwi;
- ból głowy;
- krwawienie z nosa;
- biegunka;
- wymioty;
- nudności;
- gorączka;
- nieprawidłowa czynność wątroby.

Częste (występujące u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie bakteryjne krwi (sepsa) - to może świadczyć o małej liczbie białych krwinek;
- zapalenie nosa lub wydzielina z nosa, zapalenie zatok;
- owrzodzenia ust lub języka;
- duże stężenie bilirubiny we krwi.

Niezbyt częste (występujące u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia);
- choroba mięśnia sercowego
- czerwone, wzniesione bolesne plamy na skórze, gorączka, zwiększenie liczby białych krwinek – to może być objaw „ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej” lub „zespołu Sweet’a”.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zapalenie jelit (zapalenie jelita cienkiego, okrężnicy i kątnicy), z objawami takimi jak ból brzucha, wzdęcia lub biegunka. Zapalenie jelit może prowadzić do powikłań septycznych, które mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Dacogen

- Za przechowywanie leku Dacogen odpowiada lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta.
- Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Po odtworzeniu koncentrat musi zostać dalej rozcieńczony w ciągu 15 minut schłodzonym płynem do infuzji. Tak rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C przez najwyżej 3 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) do 1 godziny przed podaniem.
- Lekarz prowadzący, pielęgniarka lub farmaceuta są odpowiedzialni za właściwe usunięcie niewykorzystanego leku Dacogen.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Dacogen

- Substancją czynną jest decytabina. Każda fiolka z proszkiem zawiera 50 mg decytabiny. Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań, każdy ml koncentratu zawiera 5 mg decytabiny.
- Pozostałe składniki to: potasu diwodorofosforan (E340), sodu wodorotlenek (E524), kwas solny (do ustalenia pH). Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Dacogen i co zawiera opakowanie

Dacogen ma postać białego lub prawie białego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do wlewu dożylnego. Dostarczany jest w szklanych fiolkach o pojemności 20 ml, zawierających 50 mg decytabiny. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.77 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. REKONSTYTUCJA

Należy unikać kontaktu roztworu ze skórą i należy zakładać rękawiczki ochronne. Należy stosować się do standardowych procedur właściwego obchodzenia się i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

Proszek należy rozpuścić w warunkach aseptycznych w 10 ml wody do wstrzykiwań. Po rekonstytucji każdy ml zawiera około 5 mg decytabiny o pH 6,7 do 7,3. W ciągu 15 minut od rekonstytucji roztwór musi być dalej rozcieńczony schłodzonym (2°C - 8°C) płynem infuzyjnym (roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml [0,9%] lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań) do docelowego stężenia od 0,15 do 1,0 mg/ml.

Okres ważności i warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu patrz punkt 5 Ulotki dołączonej do opakowania.

2. PODAWANIE

Odtworzony roztwór podawać w dożylnym wlewie trwającym 1 godzinę.

3. USUWANIE

Fiolka jest do jednorazowego użycia, a pozostały roztwór należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.