

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DACOGEN 50 mg, tek doz IV enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 50 mg desitabin içerir. 10 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılan DACOGEN enjeksiyonluk çözelti 5 mg/ml desitabin içerir.

Yardımcı maddeler:

Monobazik potasyum fosfat	6.8 mg/ml
Sodyum hidroksit	1.16 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Beyaza yakın renkli steril liyofilize bir tozdur.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DACOGEN aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir:

- DACOGEN (desitabin) Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun miyelodisplastik sendrom (MDS) sınıflandırmasına göre aşırı blast artışı gösteren dirençli anemi tip I ve tip II (RAEB-1 ve RAEB-2) erişkin hastaların tedavisinde endikedir. Ayrıca ek olarak diğer miyelodisplastik sendrom alt tiplerinde eşlik eden sitogenetik kötü risk, ağır dishematopoez, yoğun enfeksiyonla seyreden lökopeni, klinik kanamalara neden olabilecek trombositopeni ve tranfüzyonlarla düzeltilemeyen derin refrakter anemi hallerinde de kullanılır.
- DACOGEN, kemik iliğinde blast oranı %30'dan fazla olan, orta/kötü sitogenetik riski bulunan ve standart indüksiyon kemoterapisi için aday olmayan 70 yaş ve üstü yeni tanı konmuş akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

DACOGEN, kemoterapötik ajanların kullanımı konusunda deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

DACOGEN için iki farklı uygulama şeması önerilmektedir: AML tedavisi için 5 günlük tedavi şeması ve MDS tedavisi için 3 ya da 5 günlük tedavi şeması. Her iki tedavi şemasında da hastaların en az 4 siklus tedavi görmesi önerilir; ancak tam veya kısmi remisyon 4 siklusla sağlanamayabilir. AML faz 3 çalışmasında ortalama yanıt süresi (tam remisyon [CR] ya da kısmi trombosit iyileşmesi [CRp] ile birlikte CR) 4.3 ay olarak bildirilmiştir. MDS'de, beş günlük tedavi şemasında faz II çalışmalarda ortalama yanıt (CR+PR) süresi 3.5 siklus olarak bildirilmiştir. MDS'de üç günlük tedavi şemasında faz III çalışmada remisyon süresi 3 siklus olarak bildirilmiştir. Hastada yanıt alındığı sürece, hasta tedaviden fayda gördüğü sürece ya da hastalık stabil kaldığı sürece, yani belirgin bir progresyon olmadığında tedaviye devam edilebilir.

Dört siklus sonra hastanın hematolojik parametreleri (örn. trombosit sayısı ya da mutlak nötrofil sayısı) tedavi öncesi değerlere dönmezse ya da hastalık progresyonu görülürse (periferik blast sayısı artmaya devam eder ya da kemik iliği blast sayısı giderek kötüleşirse) hastanın tedaviye yanıt vermediğine karar verilerek, DACOGEN'e alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Bulantı ve kusma için premedikasyon rutin olarak önerilmemesine rağmen gerekiyorsa uygulanabilir.

Akut Miyeloid Lösemide Tedavi Şeması

Tedavi siklusu sırasında, DACOGEN ardarda 5 gün süreyle her gün vücut yüzey alanının metrekaresi başına 20 mg dozda ve bir saatlik intravenöz infüzyon ile uygulanır (her bir siklusta toplam 5 doz). Günlük toplam doz 20 mg/m^2 'yi geçmemeli ve her bir tedavi siklusunda toplam 100 mg/m^2 'lik toplam doz aşılmamalıdır. Bu siklus hastanın klinik yanıtı ve gözlenen toksisiteye göre her 4 haftada bir tekrarlanır. Dozun atlandığı durumlarda, tedaviye mümkün olan en kısa zamanda kalındığı yerden devam edilmelidir. Bu şema ayaktan tedaviye olanak sağlar.

Miyelodisplastik Sendromda Tedavi Şeması

MDS'de 3 Günlük Tedavi Şeması

Tedavi siklusu sırasında, DACOGEN ardarda 3 gün süreyle her sekiz saatte bir, vücut yüzey alanının metrekaresi başına 15 mg sabit dozda ve üç saatlik intravenöz infüzyon ile uygulanır (her bir tedavi siklusunda toplam 9 doz). Bu siklus hastanın klinik yanıtı ve gözlenen toksisiteye bağlı

olarak yaklaşık 6 haftada bir tekrarlanır. Günlük toplam doz 45 mg/m²'yi geçmemeli ve her bir tedavi siklusunda toplam 135 mg/m²'lik toplam doz aşılmamalıdır. Dozun atlandığı durumlarda, tedaviye mümkün olan en kısa zamanda kalındığı yerden devam edilmelidir.

MDS'de 5 Günlük Tedavi Şeması

Tedavi siklusu sırasında, DACOGEN ardarda 5 gün süreyle her gün vücut yüzey alanının metrekaresi başına 20 mg dozda ve bir saatlik intravenöz infüzyon ile uygulanır (her bir siklusta toplam 5 doz). Bu siklus hastanın klinik yanıtı ve gözlenen toksisiteye bağlı olarak 4 haftada bir tekrarlanır. Günlük toplam doz 20 mg/m²'yi geçmemeli ve her bir tedavi siklusunda toplam 100 mg/m²'lik toplam doz aşılmamalıdır. Dozun atlandığı durumlarda, tedaviye mümkün olan en kısa zamanda kalındığı yerden devam edilmelidir. Bu şema ayaktan tedaviye olanak sağlar.

Miyelosupresyon ve İlişkili Komplikasyonlar

AML ve MDS'li hastaların hem tedavi görenlerinde, hem de görmeyenlerinde miyelosupresyon ve miyelosupresyonla ilişkili istenmeyen etkiler (trombositopeni, anemi, nötropeni ve febril nötropeni) yaygın olarak görülür. Miyelosupresyonun komplikasyonları arasında enfeksiyonlar ve kanama bulunmaktadır. Miyelosupresyon ve ilişkili komplikasyonların bulunduğu hastalarda tedavi aşağıda tarif edildiği şekilde modifiye edilebilir:

Akut Miyeloid Lösemi

Tedaviyi yürütmekte olan hekimin kararına göre aşağıda tarif edilen miyelosupresyonla ilişkili komplikasyonların bulunduğu hastalarda tedavi ertelenebilir:

- Febril nötropeni (vücut ısısı $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ve mutlak nötrofil sayısı $< 1,000/\mu\text{L}$)
- Aktif viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyon (intravenöz anti-infektiflerin uygulanmasını ya da yoğun destekleyici bakımı gerektiren)
- Kanama (trombosit sayısının $< 25,000/\mu\text{L}$ olduğu gastrointestinal, genito-üriner ve pulmoner sistem kanaması ya da merkezi sisteminde olan kanamalar)

İyileşme olduğunda ya da uygun tedavilerle (anti-infektif tedavi, transfüzyonlar veya büyüme faktörleri) hastanın durumu stabil hale geldiğinde DACOGEN tedavisi yeniden başlatılabilir.

Klinik çalışmalarda, DACOGEN alan hastaların yaklaşık üçte birinde doz ertelenmesi gerekti. Doz azaltılması önerilmez.

Miyelodisplastik Sendrom

5 Günlük Tedavi Şeması

Hastanın tedaviden yararını optimumda tutabilmek için bu klinik durumda dozda azaltma önerilmez, doz aşağıda belirtildiği şekilde ertelenmelidir:

- *İlk 3 Tedavi Siklusunda Doz Şeması Değişiklikleri*

Tedavinin ilk sikluslarında Evre 3 ve 4 sitopeni yaygındır ve bu durum MDS progresyonu anlamına gelmeyebilir. Üçüncü siklustan sonrasına kadar sitopeni durumlarının önceden tedavisi işe yaramayabilir.

İlk üç siklus için, orta şiddette nötropeni durumunda (mutlak nötrofil sayısı $< 1000/\mu\text{l}$), hastadaki faydayı optimize etmek için standart tedavi siklusları sırasında tam dozla devam edilmesine çalışılmalıdır. Granülosit düzeyi $500/\mu\text{l}$ üzerine çıkana kadar, tedaviyi yürüten kuruluşun kılavuzları doğrultusunda ek antimikrobiyal profilaksi uygulanabilir. Klinisyenler, bu dönemde MDS'li hastalardaki enfeksiyonların önlenmesi ya da tedavisi için büyüme faktörlerinin erken uygulanmasının gerekip gerekmediğini değerlendirmelidir.

Benzer şekilde orta şiddette trombositopeni durumunda (trombosit sayısı $< 25.000/\mu\text{l}$), hastadaki faydayı optimize etmek için standart tedavi siklusları sırasında tedaviye tam dozla devam edilmesine çalışılmalıdır; kanama olayları görüldüğünde eş zamanlı trombosit transfüzyonları yapılmalıdır.

- *Üçüncü Siklustan Sonraki Doz Şeması Değişiklikleri*

Aşağıda belirtilen toksisitelerin tedaviyle ilişkisi en azından olası olarak değerlendirildiği durumlarda dozun uygulanması geciktirilmelidir:

- Kemik iliği baskılanmasıyla ilişkili şiddetli komplikasyonlar (uygun anti-infektif tedaviye rağmen düzelmeyen enfeksiyonlar, uygun tedaviye rağmen düzelmeyen kanamalar)
- Bir tedavi kürüne başlanmasından 6 hafta ya da daha uzun süreyle hastalıkta progresyon olmamasıyla beraber hiposelüler kemik iliği olarak (sellüleritenin %5 ya da daha düşük olması) tanımlanan uzamış kemik iliği baskılanması

Eğer düzelme (mutlak nötrofil sayısı $> 1.000/\mu\text{l}$ ve trombosit sayısı $> 50.000/\mu\text{l}$) için 8 haftadan uzun süre gerekirse hastada ilaç tedavisi kesilerek, bu 8 haftadan sonraki 7 gün içinde hastalık progresyonu açısından değerlendirilmelidir (kemik iliği aspirasyonu). En az 6 siklus tedavi görmüş ve tedaviden yarar görmeye devam eden hastalar için, progresyon olmadığı durumlarda hekimin kararına göre 8 haftadan uzun bir gecikmeye izin verilebilir.

3 Günlük Tedavi Şeması

- *İlk 3 Tedavi Siklusunda Doz Şeması Değişiklikleri*

Tedavinin ilk sikluslarında Evre 3 ve 4 sitopeni yaygındır ve bu durum MDS progresyonu anlamına gelmeyebilir. Üçüncü siklustan sonrasına kadar sitopeni durumlarının önceden tedavisi işe yaramayabilir.

İlk üç siklus için, orta şiddette nötropeni durumunda (mutlak nötrofil sayısı $< 1000/\mu\text{l}$), hastadaki faydayı optimize etmek için standart tedavi siklusları sırasında tam dozla devam edilmesine çalışılmalıdır. Granülosit düzeyi $500/\mu\text{l}$ üzerine çıkana kadar, tedaviyi yürüten kuruluşun kılavuzları doğrultusunda ek antimikrobiyal profilaksi uygulanabilir. Klinisyenler, bu dönemde MDS'li hastalardaki enfeksiyonların önlenmesi ya da tedavisi için büyüme faktörlerinin erken uygulanmasının gerekip gerekmediğini değerlendirmelidir.

Benzer şekilde orta şiddette trombositopeni durumunda (trombosit sayısı $< 25.000/\mu\text{l}$), hastadaki faydayı optimize etmek için standart tedavi siklusları sırasında tedaviye tam dozla devam edilmesine çalışılmalıdır; kanama olayları görüldüğünde eş zamanlı trombosit transfüzyonları yapılmalıdır.

- *Üçüncü Siklustan Sonraki Doz Şeması Değişiklikleri*

Kalıcı sitopeninin ilaç uygulamasıyla ilişkili kabul edildiği durumlarda hematolojik düzelme için (mutlak nötrofil sayısı $> 1.000/\mu\text{l}$ ve trombosit sayısı $> 50.000/\mu\text{l}$) gereken süre 6 haftayı geçtiğinde, bir sonraki DACOGEN siklusu geciktirilebilir ve doz aşağıdaki algoritmaya göre azaltılabilir. Yapılacak daha sonraki sikluslarda bu azaltılmış dozlarla devam edilmeli; doz yeniden ayarlanmamalıdır.

- Düzelme için gereken sürenin 6 haftadan uzun, 8 haftadan az olduğu durumlarda, DACOGEN uygulaması 2 hafta daha geciktirilebilir ve her sekiz saatte bir intravenöz infüzyonla uygulanan $11 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye ($33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{siklus}$) düşürülebilir.
- Düzelme için gereken sürenin 8 haftadan uzun, 10 haftadan az olduğu durumlarda, DACOGEN uygulaması 2 haftaya kadar geciktirilebilir ve her sekiz saatte bir intravenöz infüzyonla uygulanan $11 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye ($33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{siklus}$) düşürülür ve daha sonraki sikluslarda bu dozlarla devam edilebilir.
- Düzelme için gereken sürenin 10 haftadan uzun olduğu durumlarda ilaç tedavisi kesilerek, bu 10 haftadan sonraki 7 gün içinde hastalık progresyonu değerlendirilmelidir (kemik iliği aspirasyonu). Ancak en az 6 siklus tedavi görmüş ve tedaviden yarar görmeye devam eden hastalar için, progresyon olmadığı durumlarda hekimin kararına göre 10 haftadan uzun bir gecikmeye izin verilebilir.

Uygulama şekli :

DACOGEN, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Uygulama için bir santral venöz katetere gerek yoktur. DACOGEN, 10 ml steril enjeksiyonluk su ile seyreltilir. Seyreltilen çözelti, uygulama için daha sonra % 0.9 Sodyum Klorür, % 5 Dekstroz ya da Laktatlı Ringer çözeltisi kullanılarak daha seyreltik hale getirilmelidir.

Kullanım ve hazırlamayla ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla premedikasyon rutin olarak önerilmemesine rağmen, istenirse uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olup olmadığı konusu araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olup olmadığı konusu araştırılmamıştır. Karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme olursa, hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda etkinlik ve güvenlilik kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalara dahil edilmiş geriyatrik hastalar, genellikle daha genç yetişkin hastalarla aynı seviyede dozlanmışlardır. Toksikite için doz azaltımı, genel popülasyon için belirlenen şekilde gerçekleştirilmelidir.

Faz 3 çalışmasına katılan 83 hastadan 61'i 65 yaş ve üzerinde, 21'i ise 75 yaş ve üzerindedir. Hem bu çalışmada, hem de diğer rapor edilen klinik deneyimlere göre bu yaşlı hastalarla, genç hastalar arasında etkinlik ve emniyet açısından bir farklılık olmamasına rağmen, bazı yaşlı bireylerin duyarlılığının daha fazla olabileceği göz ardı edilmemelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Desitabin ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

Laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyelosupresyon

DACOGEN tedavisi ile MDS'li ya da AML'li hastalarda kemik iliği baskılanması ve bu baskılanmaya bağlı enfeksiyon ve kanama dahil komplikasyonlarda alevlenme görülebilir. AML klinik çalışmalarında, hastaların çoğunda başlangıçta Evre 3/4 kemik iliği baskılanması vardı. Başlangıçta Evre 2 kemik iliği baskılanması olan hastalarda, kemik iliği baskılanmasının

kötüleşmesi hastaların çoğunda görüldü ve başlangıçta Evre 1 veya 0 olan hastalardan daha sıklıkla. DACOGEN ile oluşan kemik iliği baskılanması geri dönüşlüdür. Klinik açıdan gerekli olduğunda ve her bir tedavi siklusu öncesinde tam kan ve trombosit sayımı yapılmalıdır. Kemik iliği baskılanması ya da baskılanmaya bağlı komplikasyonların görülmesi durumunda, Bölüm 4.2 ve 4.8’de önerildiği şekilde DACOGEN tedavisi kesilebilir, doz azaltılabilir ya da destekleyici önlemler alınabilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olup olmadığı konusu araştırılmamıştır. Karaciğer fonksiyonlarında kötüleşme olursa, hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

DACOGEN şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. DACOGEN’i şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kreatin klerensi [CrCl] <30 ml/dak) kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Kalp hastalığı

Ağır konjestif kalp yetmezliği ya da klinik olarak unstabil kalp hastalığı hikayesi olan hastalar klinik çalışmalara alınmamıştır ve bu nedenle DACOGEN’in bu hastalardaki etkinlik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

DACOGEN her ml’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir etki gözlenmez.

DACOGEN her ml’inde 1 mmol (39 mg)’dan daha az potasyum ihtiva eder. Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Desitabinle gerçekleştirilen klinik ilaç etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Ardışık fosforilasyon ile aktive olan (intraselüler fosfokinaz aktivitesi yoluyla) ve/veya desitabinin inaktivasyonunda rol alan enzimlerle (sitidin deaminaz gibi) metabolize olan diğer ajanlar ile ilaç – ilaç etkileşimine girme olasılığı vardır. Bu yüzden bu ajanlar DACOGEN ile kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.

Birlikte uygulanan ilaçların desitabin üzerine etkisi:

Desitabinin metabolizması CYP450 enzim sistemi tarafından değil de oksidatif deaminasyon yoluyla olduğundan CYP450 tarafından yönetilen metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez. Desitabin, *in vitro* olarak plazma proteinlerine ihmal edilebilecek kadar düşük derecelerde (<%1)

bağlandığından, birlikte uygulanan ilaçlar tarafından desitabinin plazma proteinlerinden ayrılması mümkün değildir. *In vitro* veriler desitabinin zayıf bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğunu ve bu nedenle P-gp inhibitörleriyle etkileşime yatkın olmadığını göstermiştir.

Desitabinin birlikte uygulanan ilaçlar üzerindeki etkileri:

In vitro olarak plazma proteinlerine ihmal edilebilecek kadar düşük derecelerde (<1%) bağlandığından, desitabinin birlikte uygulanan ilaçları plazma proteinlerinden ayırması mümkün değildir. *In vitro* çalışmalar desitabinin belirlenmiş maksimum terapötik dozlarının (C_{maks}) 20 katından yüksek dozlarda CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğini ya da uyarmadığını göstermiştir. Bu nedenle, CYP tarafından yönlendirilmiş metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez ve ilacın bu metabolik yolla metabolize olan ajanlarla etkileşimi beklenmemektedir.

Desitabin, P-gp aracılı *in vitro* taşıma olayının zayıf bir inhibitörüdür ve bu nedenle de birlikte uygulanan ilaçların P-gp aracılı taşınmasını etkilemesi beklenmez (Bkz Bölüm 5.2).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Literatürde hayvanlarda desitabinin, fertilité, embriyo-fetal ve post-natal gelişim dahil üreme siklusunun her döneminde üreme toksisitesine yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastaların DACOGEN ile tedaviye başlamadan önce oosit kriyoprezervasyonu konusunda bir uzmandan destek almaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Desitabin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. DACOGEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. DACOGEN kullanmakta olan doğurganlık çağındaki kadınlara kontraseptif yöntemler kullanmaları ve gebe kalmamaları önerilmelidir. DACOGEN kullanımından ne kadar süre sonra hamile kalınması güvenlidir bilinmemektedir. DACOGEN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Yapılan çalışmalar desitabinin fare ve sıçanlarda teratojen etkili olduğunu göstermiştir (bkz kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar ve etki mekanizması nedeniyle DACOGEN gebelik döneminde gerekli görülmedikçe kullanılmamalıdır.

Gebelikte kullanımı veya hastanın DACOGEN kullanırken gebe kalması durumunda hasta fetusa olabilecek hasar konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Desitabin ya da metabolitlerinin süte geçip geçmedikleri bilinmemektedir. DACOGEN laktasyon döneminde kontrendikedir; bu nedenle bu dönemde DACOGEN tedavisine gerek duyulursa emzirmeye son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

Erkeklerde kullanım: Erkeklerle, DACOGEN kullanırken ve tedaviyi tamamladıktan sonra 3 ay süreyle çocuk sahibi olmamaları önerilir (bkz. Bölüm 5.3). DACOGEN tedavisine bağlı infertilite olasılığı nedeniyle, erkek hastalar, tedavi öncesi spermelerini saklama konusunda danışmanlık almalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DACOGEN'in araç ve makina kullanımı üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastalar tedavi sırasında anemi gibi olumsuz etkilerin görülebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olmaları önerilmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hem 3-günlük hem de 5-günlük tedavi şemalarında en önemli ve en sık görülen advers ilaç reaksiyonları kemik iliği baskılanması ve buna bağlı reaksiyonlardır.

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler

Bu bölümde yan etkiler rapor edilmiştir. Advers reaksiyonlar, mevcut advers olay bilgilerinin kapsamlı değerlendirmesine dayanan DACOGEN kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen advers olaylardır. Bireysel vakalarda DACOGEN ile güvenli nedensel bir ilişki tespit edilemez. Ayrıca, klinik çalışmalar değişen koşullar altında yapıldığından, klinik çalışmalarda gözlenen bir ilaca ait advers etki oranlar, diğer bir ilaca ait oranlar ile karşılaştırılmaz ve klinik uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

Advers ilaç reaksiyonları

DACOGEN'in güvenilirliği, AML ve MDS'li 682 hastada gerçekleştirilen klinik çalışmalarla (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 ve ID03-0180 çalışmaları)

araştırılmıştır. Bu klinik çalışmalarda DACOGEN 5 günlük ya da 3 günlük tedavi şemalarıyla uygulanmıştır. Bu klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmiştir.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır: Çok yaygın, $\geq 1/10$; yaygın, $\geq 1/100$ ila $< 1/10$; yaygın olmayan, $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$; seyrek, $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$; çok seyrek, $< 1/10.000$.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Pnömoni*, idrar yolu enfeksiyonu*

Yaygın : Septik şok*, sepsis*, sinüzit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Febril nötropeni*, nötropeni*, trombositopeni^{a*}, anemi, lökopeni

Yaygın : Pansitopeni*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Anafilaktik reaksiyon dahil hipersensitivite^b

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Solunum sistemi, , göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, kusma, bulantı

Yaygın: Stomatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's sendromu)

Genel sistem hastalıkları ve uygulamayla ilgili reaksiyonlar

Çok yaygın : Ateş

^a Trombositopeni ile birlikte hemoraji dahil, fatal vakalar dahil

^b Aşırı duyarlılık, ilaç alerjisi, anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, anafilaktoid reaksiyon, anafilaktik şok dahil

* Fatal sonuçlar dahil vakalar

Hematolojik advers ilaç reaksiyonları

DACOGEN tedavisiyle en sık olarak bildirilen hematolojik advers ilaç reaksiyonları arasında febril nötropeni, trombositopeni, nötropeni, anemi ve lökopeni bulunur.

DACOGEN tedavisiyle septik şok, sepsis ve pnömoni gibi enfeksiyonla ilişkili ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

DACOGEN tedavisi alanlarda merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması (%1) ve gastrointestinal kanama (%2) gibi şiddetli trombositopeniye bağlı kanamayla ilişkili ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Hematolojik advers ilaç reaksiyonları rutin tam kan sayımları ile izlenerek ve gerektiğinde destekleyici tedaviler uygulanarak yönetilmelidirler. Destekleyici tedaviler arasında tedaviyi yürüten kliniğin protokollerine göre profilaktik antibiyotik kullanımı ve/veya nötropeni için büyüme faktörü (örn. G-CSF) desteği ile anemi ya da trombositopeni için transfüzyonlar yer alır. Desitabin uygulamasının ertelenmesi gereken durumlar için bkz Bölüm 4.2.

Pazarlama sonrası veriler

Pazarlama sonrası güvenlik veritabanının analizinde başka/ek herhangi bir advers ilaç reaksiyonu tanımlanmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili doğrudan bir deneyim ve spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Ancak ilk yapılan klinik çalışmalar ve yayınlanmış literatürde mevcut terapötik dozların 20 kat fazlası dozlarda, uzamış nötropeni ve trombositopeni dahil kemik iliği baskılanmasında artış bildirilmiştir. Toksikite durumu advers ilaç reaksiyonlarının, öncelikle kemik iliği baskılanmasının (bkz. Bölüm 4.8) alevlenmeleri şeklinde ortaya çıkar. Doz aşımının tedavisi destekleyici tedavi olmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, Primidin analogları
ATC Kodu: L01BC08

Etki mekanizması

Desitabin (5-aza-2'-deoksisitidin), düşük dozlarda selektif olarak DNA metiltransferaz enzimlerini inhibe eden bir sitozin nükleosit analogudur; programlı hücre ölümünün takip ettiği tümör baskılayıcı genlerin reaktivasyonu, hücresel diferansiyasyon ya da hücresel yaşlanmanın uyarılması ile sonlanabilen gen promoter hipometilasyona yol açar.

Klinik deneyim:

MDS'de yapılan klinik çalışmalar

Faz-II Çalışma (DACO-020): 5 Günlük Tedavi Rejimi

FAB sınıflandırmasına göre herhangi bir gruptan miyelodisplastik sendromu olan hastalarda DACOGEN'in etkinliğini değerlendirmek amacıyla açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada IPSS sınıflandırması açısından Int-1, Int-2 ya da yüksek riskli prognostik puanı olan 99 hastaya 5-günlük tedavi şeması doğrultusunda 1. ve 5. günler arasında 20 mg/m² dozda her 4 haftada 1 siklus ve bir saatlik intravenöz infüzyon şeklinde DACOGEN uygulanmıştır. Tablo 2'de özetlenen çalışma sonuçları faz-III çalışmada elde edilenlerle uyumlu bulunmuştur.

Tablo 2: Faz-II çalışma DACO-020'de DACOGEN'in etkinliği

Parametre	DACOGEN (n=99)
Toplam yanıt oranı (CR + mCR + PR)	33 (%33)
Tam remisyon (CR)	17 (%17)
Kemik iliği tam remisyon (mCR)	16 (%16)
Toplam iyileşme oranı (CR + mCR + PR + HI)	51 (%52)

CR = tam remisyon; mCR = kemik iliği tam remisyon;

PR = kısmi remisyon; HI = hematolojik iyileşme.

Kaynak: DACO-020 CSR

Faz-III Çalışma (D-0007): 3 Günlük Tedavi Şeması

Randomize, açık etiketli, çok merkezli, kontrollü gruplu bir çalışmada (D-0007) DACOGEN, FAB sınıflandırma kriterlerine uyan ve IPSS sınıflandırmasına göre yüksek risk, Int-2 ile Int-1 prognostik skorlu 170 miyelodisplastik sendromlu hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada DACOGEN 3-günlük tedavi şemasına göre 6 haftalık siklus şeklinde ardarda 3 gün süreyle her sekiz saatte bir, vücut ağırlığının metrekaresi başına 15 mg dozunda ve üç saatlik sürekli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

Faz-III klinik çalışmada, tüm IPSS alt gruplarında CR'lar ya da PR'lar görülmüştür. Ancak Tablo 3'de görüldüğü gibi Int-2 ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan hasta alt gruplarında yararlı etki daha fazla belirgindir.

Tablo 3: Çalışma D-0007’de IPSS alt gruplarına göre etkinlik

IPSS alt grubu	DACOGEN		Destek bakımı	
	Toplam yanıt oranı (CR + PR)	AML ya da ölüm için geçen ortalama zaman (gün)	Toplam yanıt oranı (CR + PR)	AML ya da ölüm için geçen ortalama zaman (gün)
Tüm hastalar	15/89 (%17)	340	0/81	219
Int-2 ve yüksek riskli	11/61 (%18)	335	0/57	189
Int-2	7/38 (%18)	371	0/36	263
Yüksek riskli	4/23 (%17)	260	0/21	79

AML = Akut miyeloid lösemi; CR = tam remisyon; IPSS = Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi;

Int-2 = Orta derece-2; PR = kısmi remisyon

Kaynak: D-0007 CSR

AML’de yapılmış klinik çalışmalar

Açık etiketli, randomize, çok merkezli bir faz-III çalışmayla (DACO-016) WHO sınıflamasına göre yeni tanımlanmış *de novo* veya sekonder AML hastalarında DACOGEN kullanımı araştırılmıştır. DACOGEN tedavisi (n=242), ya tek başına destek tedavisi (n=28, %11.5) ya da her 4 haftada bir tekrarlanacak şekilde 10 gün boyunca günde tek doz subkutan 20 mg/m² sitarabin tedavisinden (n=215, %88.5) oluşan tedavi seçimi (TC, n=243) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada DACOGEN her 4 haftada bir tekrarlanacak şekilde 5 gün ardarda tek defada bir saatlik intravenöz infüzyonla 20 mg/m² dozunda uygulanmıştır.

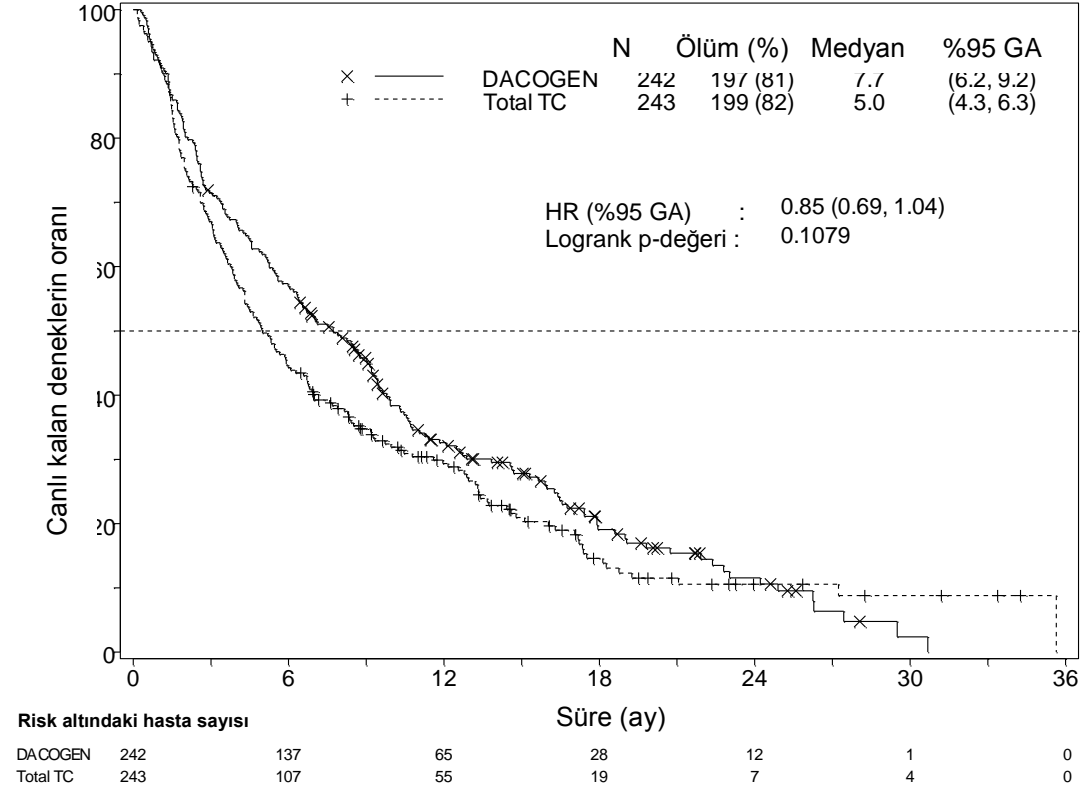
Standart indüksiyon kemoterapi adayı olarak düşünülen hastalar sıralanan temel nitelikler doğrultusunda çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Tedaviye alınan (ITT) popülasyonun medyan yaşı 73 yıl idi (64 ila 91 yaş arası). Hastaların %36’sı başlangıçta sitogenetik olarak kötü risk grubundadır. Geri kalan hastalar sitogenetik olarak orta risk grubundandı. Olumlu sitogenetik grubu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan hastaların %25’inin ECOG performans skoru ≥ 2 ’dir. Hastaların %81’inin önemli komorbiditesi (enfeksiyon, kalp yetersizliği, akciğer yetersizliği gibi) bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların %86.4’ü (209) beyaz, %13.6’sı (33) ise Asya kökenlidir.

Çalışmanın primer sonlanma noktası genel sağ kalım olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanma noktası olarak bağımsız uzman değerlendirmesiyle tam remisyon oranı alınmıştır. Progresyonsuz sağ kalım ve olaysız sağ kalım ise üçüncül sonlanma noktalarıydı.

ITT popülasyonunda toplam sağ kalım DACOGEN ile tedavi edilenlerde 7.7 ay iken, TC kolunda 5.0 ay olarak bulunmuştur (Tehlike oranı [hazard ratio; HR] 0.85; %95 Güven aralığı [GA]: 0.69, 1.04, p=0.1079). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamamasına rağmen

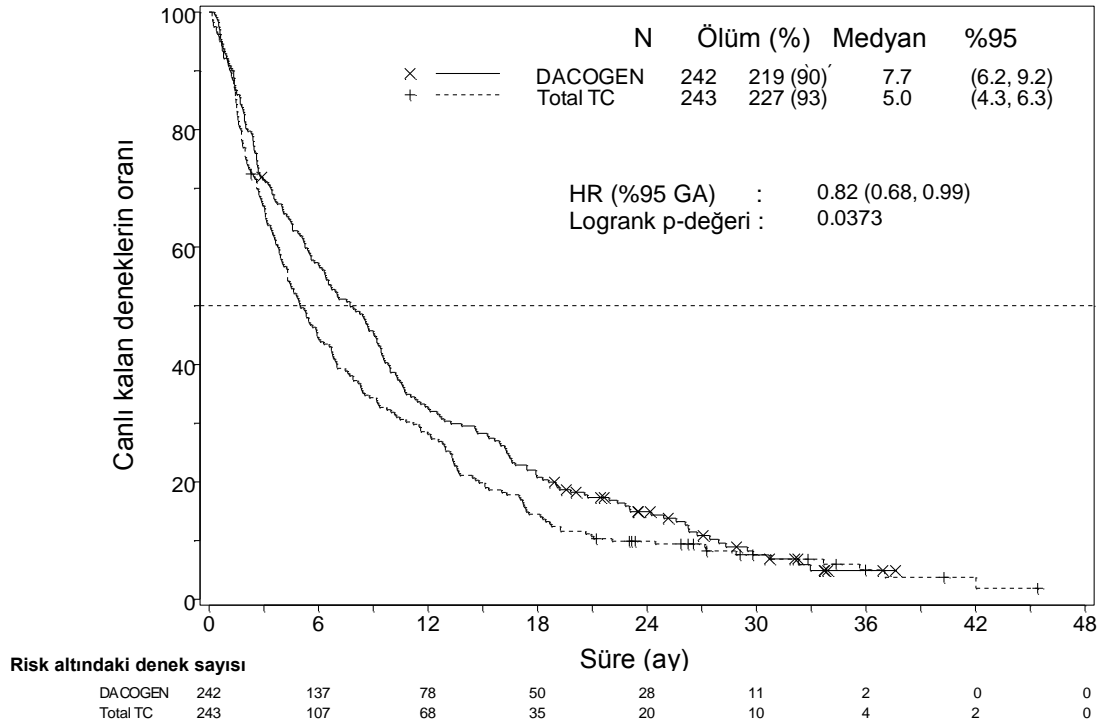
DACOGEN kolunda, ölüm riskinde %15'lik bir azalmayla sağ kalımda olumlu bir etki bulundu (Şekil 1). Potansiyel olarak hastalığı modifiye eden sonraki tedavilerin (örn. induksiyon kemoterapisi ya da hipometilasyon ajanları) etkisinden arındırıldığında toplam sağ kalım DACOGEN kolunda ölüm riskinde %20'lik bir azalma gösteriyordu (HR=0.80; 95% GA: 0.64; 0.99, p-değeri=0.0437).

Şekil 1. Genel Sağ kalım (Tedaviye Alınan Popülasyon)



Bir yıllık olgunlaşmış sağ kalım verisi kullanılarak yapılan ek bir analizde DACOGEN, genel sağ kalım üzerindeki TC kolundakine oranla klinik olarak anlamlı bir düzelme etkisi gösterdi (sırasıyla 7.7 aya karşılık 5.0 ay, HR=0.82; %95 GA: 0.68, 0.99, nominal p-değeri=0.0373, Şekil 2).

Şekil 2. Olgunlaşmış Genel Sağ kalım Verisinin Analizi (Tedaviye Alınan Popülasyon)



Tedaviye alınan popülasyonda yapılan ilk analizlere göre, tam remisyon oranında (CR+CRp) DACOGEN kolundaki hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sağlandı [Tam remisyon oranı DACOGEN kolunda %17.8 (43/242); TC kolunda %7.8 (19/243), tedavi farklılığı %9.9 (% 95GA: 4.07; 15.83), p=0.0011]. CP veya CRp sağlanan hastalarda en iyi yanıtın alınması için gereken medyan süre ve en iyi yanıtın devam süresi sırasıyla 4.3 ay ve 8.3 ay idi. Progresyonsuz sağ kalım DACOGEN kolundaki hastalarda [3.7 ay (%95 GA: 2.7; 4.6)] TC kolunda hastalardakine [2.1 ay (% 95 GA: 1.9; 3.1)] göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu (HR=0.75; %95 GA: 0.62; 0.91, p=0.0031). Diğer sonlanma noktaları ile birlikte bu sonuçlar Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: DACO-016 çalışmasında Diğer Etkinlik Sonlanma Noktaları (ITT popülasyonu)			
<i>Sonuçlar</i>	DACOGEN n = 242	TC (birleştirilmiş grup) n = 243	p-değeri
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	2.1	0.0025

	(2.5; 4.1) ^b	(1.9; 2.8) ^b	
	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 = tam remisyon; CRp= tam olmayan trombosit iyileşmesi ile birlikte tam remisyon, EFS = olay görülmeyen sağ kalım, PFS = progresyonsuz sağ kalım, OR = olasılık, HR = tehlike oranı - = Mevcut değil ^a Medyan ay olarak bildirilmiştir ^b %95 güven aralıkları			

Önceden belirlenmiş hastalıkla ilişkili alt gruplarda (örn., sitogenetik risk, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] puanı, yaş, AML'nin tipi ve başlangıç kemik iliği blast sayısı) bulunan genel sağ kalım ve tam remisyon oranları, toplam çalışma popülasyonunda bulunanlarla uyumluydu.

DACOGEN ile tedavi edilen hastalar (%11, 24/223), TC kolundakiler ile karşılaştırıldığında (%6, 13/212) daha fazla hipergliseminin kötüleşmesini deneyimlediler.

DACOGEN'in başlangıç tedavisinde kullanımı, WHO sınıflamasına göre AML'si olan 60 yaş üstü 55 hastada açık etiketli, tek kollu bir Faz-II çalışmayla da değerlendirildi. Primer sonlanma noktası bağımsız uzmanlarca gözden geçirilerek değerlendirilen CR olarak belirlendi. Çalışmanın ikincil sonlanma noktası toplam sağ kalım idi. DACOGEN, her 4 haftada bir tekrarlanmak üzere 5 gün peşpeşe günde tek dozda intravenöz infüzyonla 20 mg/m² dozunda uygulandı. ITT analizinde DACOGEN ile tedavi gören 13/55 hastada %23.6'lık bir CR oranı (%95 GA: %13.2 ila %37) gözlemlendi. CR sağlanması için medyan süre 4.1 ay idi ve CR'nun medyan devam süresi 18.2 ay idi. Tedaviye alınan popülasyonda medyan genel sağ kalım 7.6 ay idi (%95 GA: 5.7, 11.5).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Desitabinin popülasyon farmakokinetiği MDS ya da AML'si olan hastalarda 5 günlük tedavi şeması (her 4 haftada bir, 5 gün x 1 saatte x 20 mg/m²) kullanılan 3 klinik çalışmadan [DACO-017 (n=11), DACO-020 (n=11) ve DACO-016 (n=23)] ve 3 günlük tedavi şeması (her 6 haftada bir, 3 gün x her 8 saatte bir x 15 mg/m²) kullanılan 1 çalışmadan DACO-018 (n=12) elde edilmiştir. Beş günlük tedavi şemasında desitabinin farmakokinetiği ilk tedavi siklusunun beşinci gününde değerlendirilmiştir. Siklus başına toplam doz 100 mg/m² olmuştur. Üç günlük tedavi şemasında

desitabinin farmakokinetiği ilk tedavi siklusunun her tedavi günündeki ilk dozlamadan sonra değerlendirilmiştir. Siklus başına toplam doz 135 mg/m² olmuştur.

Genel özellikler

Desitabinin farmakokinetik profili, terminal yarılanma süresi 35 dakika olan multipl-kompartman dispozisyon modeline uyar.

Emilim

Desitabin intravenöz yoldan uygulanan bir ilaç olduğundan, oral uygulamadaki emilimi araştırılmamıştır.

Dağılım

Bir saatlik (5 günlük tedavi şemasında) ya da 3 saatlik (3 günlük tedavi şeması) intravenöz infüzyonu sonrası desitabinin farmakokinetiği, santral kompartmandan hızlı eliminasyon ve periferik kompartmandan nispeten yavaş dağılımla karakterize lineer iki kompartmanlı model şeklinde tanımlanmıştır. Desitabinin tipik bir hastadaki (70 kg vücut ağırlığı/1.73 m² vücut yüzeyi) farmakokinetik parametreleri Tablo 5'de listelenmiştir.

Tablo 4: Tipik bir Hastadaki Popülasyon Farmakokinetiği Analizinin Özeti (5-Günlük ve 3-Günlük Tedavi Şeması)

Parametre	5-Günlük Şema		3-Günlük Şema	
	Beklenen Değer	%95 GA	Beklenen Değer	%95 GA
C _{maks} (ng/ml)	107	88.5 – 129	42.3	35.2 – 50.6
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 – 695	1161	972 – 1390
t _{1/2} (min)	68.2	54.2 – 79.6	67.5	53.6 – 78.8
Vd _{ss} (L)	116	84.1 – 153	49.6	34.9 – 65.5
CL (L/h)	298	249 – 359	201	168 – 241

AUC= eğri altında kalan alan; CL= toplam vücut klerensi; C_{maks}= maksimum konsantrasyon; t_{1/2}= terminal eliminasyon yarılanma süresi; Vd_{ss}= kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi

Desitabin lineer farmakokinetik gösterir ve intravenöz infüzyonu sonrası 0,5 saatte kararlı konsantrasyonlarına ulaşılır. Model simülasyonu sonucu farmakokinetik parametreler zamandan bağımsız olarak bulunmuştur (yani siklustan siklusa değişiklik göstermemiştir) ve bu doz şemasıyla birikim görülmemiştir. Desitabinin plazma proteinlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir (<%1). Desitabinin kanser hastalarındaki kararlı durumdaki dağılım hacmi, ilacın

periferik dokulara dağıldığını gösterecek şekilde büyüktür. Yaş, kreatinin klerensi, total bilirubin ya da hastalığa bağımlı olarak değişiklik göstermez.

Biyotransformasyon:

Hücre içinde desitabin, ilgili trifosfatlara etkili fosfokinaz aktivitesi yoluyla olan ardışık fosforilasyon ile aktive olur; daha sonra DNA polimeraz ile hücreye inkorpore olur. *In vitro* metabolizma verileri İnsan kütle denge çalışma sonuçları sitokrom P450 sisteminin desitabinin metabolizmasında etkili olmadığını göstermiştir. Karaciğerde, böbrekde, bağırsak epitelinde ve kanda olmak üzere sitidin deaminazın deaminasyonu, desitabinin primer metabolizasyon yoludur. İnsan kütle-denge çalışmasının sonuçları plazmadaki değişmemiş desitabinin, plazmadaki toplam radyoaktivitenin yaklaşık %2,4'ünden sorumlu olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki majör metabolitlerin farmakolojik olarak etkin olmadıklarına inanılmaktadır. Toplam vücut klerensinin yüksek olması ve değişmemiş olarak üriner atılımının düşük (uygulanan dozun %4'ü) olmasıyla birlikte bu metabolitlerin idrardaki varlığı desitabinin *in vivo* olarak metabolize olduğunu gösterir. Buna ek olarak *in vitro* veriler desitabinin zayıf bir P-gp substratı olduğunu gösterir.

Eliminasyon:

Kanser hastalarında intravenöz uygulamayı takiben, bireysel farklılıklar orta dereceli olacak şekilde (yaklaşık %50), ortalama plazma klerensi saatte >200 l/saat olarak bulunmuştur. İlacın değişmeden atılımının, desitabinin atılımında ancak çok küçük bir etkisi bulunmaktadır.

Kanser hastalarında radyoaktif ¹⁴C-desitabin ile gerçekleştirilen bir kütle-denge çalışmasının sonuçları, uygulanan desitabin dozunun %90'ının idrarla atıldığını (%4'ü değişmemiş ilaç olarak) göstermiştir.

Özel popülasyonlara yönelik farmakokinetik

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin, cinsiyetin, yaşın ya da hangi ırktan olunduğunun desitabinin farmakokinetiğindeki etkisi usulüne uygun çalışmalarla araştırılmamıştır. Özel popülasyona ilişkin bilgiler yukarıda bahsedilen 4 çalışmadan derlenmiştir.

Yaşlılar

Popülasyon farmakokinetiğinin analizi desitabinin farmakokinetiğinin yaşla ilişkili olmadığını göstermiştir (40 ile 87 yaş arası çalışılmıştır; medyan yaş:70)

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetiğinin analizi desitabinin farmakokinetiğinde erkeklerle kadınlar arasında klinik açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir.

Irk

Çalışmaya katılan hastaların çoğu beyaz ırktandı. Buna rağmen desitabinin popülasyon farmakokinetiğinin analizi ırki özelliklerin desitabine maruziyette görünür bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir.

Karaciğer yetmezliği

Desitabinin karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği usulüne uygun çalışmalarla araştırılmamıştır. Gerçekleştirilen bir insan kütle-denge çalışmasının sonuçları ve yukarıda bahsedilen *in vitro* deneyler, CYP enzimlerinin desitabinin biyotransformasyonunda yer almadığına işaret etmektedir. Buna ek olarak popülasyon farmakokinetiğinden elde edilen kısıtlı veriler, geniş bir total bilirubin varlığında, total bilirubinle önemli bir farmakokinetik parametre ilişkisine işaret etmemektedir. Bu nedenle karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda desitabin maruziyetinin etkilenmesi beklenmez.

Böbrek yetmezliği

Desitabinin böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği usulüne uygun çalışmalarla araştırılmamıştır. Popülasyon farmakokinetiğinden elde edilen kısıtlı veriler, böbrek işlevlerinin bir göstergesi olan normalize kreatinin klerensinde önemli bir farmakokinetik parametre ilişkisine işaret etmemektedir. Bu nedenle böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda desitabin maruziyetinin etkilenmesi beklenmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Ürün doğrudan damar içine verilmektedir, plazmada birikme görülmemektedir. Yapılan çalışmalar desitabin plazma seviyesinin genel olarak doza bağlı olarak arttığını göstermiştir. Bunun yanı sıra yüksek doz seviyelerinde doza bağlı artışlar daha azdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Desitabin kullanılarak yapılan resmi karsinojenite çalışmaları bulunmamaktadır. Literatürden elde edilen kanıtlar desitabinin karsinojen potansiyeli olduğuna işaret etmektedir.

Desitabinin genotoksik potansiyeli olduğunu gösterecek *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen yeterli veri bulunmaktadır.

In vitro ve *in vivo* alışmalardan elde edilen veriler, desitabinin genotoksik potansiyeli olduğuna dair yeterli kanıt sağlamaktadır.

Literatürden elde edilen veriler, fertilitte, embriyo-fetal ve post-natal gelişim dahil üreme siklusunun her döneminde desitabinin advers etkileri bulunduğuna işaret etmektedir. Sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen multi-siklus ve tekrarlayan doz toksisite çalışmaları primer toksisitenin, tedavinin kesilmesiyle geri dönen kemik iliği üzerindeki etkiler dahil kemik iliği baskılanması olduğunu göstermektedir. Mide-barsak sistemi toksisitesi ve erkeklerde planlanmış düzelme periyotlarından sonra da geri dönmeyen testis atrofi gözlenmiştir. Neonatal/juvenil sıçanlara desitabin uygulanması daha yaşlı sıanlardakiyle kıyaslanabilir bir genel toksisite profili göstermiştir. Neonatal/juvenil sıçanlara miyelosupresyon uyuracak doz düzeyinde desitabin uygulandığında nörodavranışsal gelişim ve üreme kapasitesi etkilenmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum dihidrojen fosfat

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik alışmaları yapılmamışsa da, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. DACOGEN, diğer tıbbi ürünlerle aynı intravenöz hattan/yoldan infüze edilmemelidir.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakonlar: Raf ömrü 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 3 yıldır.

Seyreltikten sonra: Seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2 - 8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmeli ve 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 7 saat bekletilmelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonlar: 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Seyreltikten sonra: Seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2 - 8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmeli ve 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 7 saat bekletilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İçerisinde 50 mg desitabin içeren; bromobutil plastik koruyuculu ve alüminyum contalı temiz tip I cam flakon üzerine plastik geçme kapak

Steril, beyaza yakın renkli liyofilize toz, tek doz flakonda ve karton kutuda sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ilaç tek kullanımlıktır.

Çözelti ile deri temasından kaçınılmalı ve koruyucu eldiven takılmalıdır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların hazırlanması ve uygulanmasıyla ilgili standart prosedürlere uyulmalıdır.

DACOGEN, 10 ml'lik Enjeksiyonluk Steril Su ile aseptik olarak sulandırılmalıdır, sulandırıldıktan sonra her bir ml, pH'ı 6.7 - 7.3 olan 5.0 mg desitabin içerecektir.

Sulandırdıktan hemen sonra çözelti, % 0.9 Sodyum Klorür, %5 Dekstroz ya da Laktatlı Ringer gibi infüzyon sıvıları ile 0.1 ila 1.0 mg/ml'lik nihai bir konsantrasyona seyreltilmelidir.

Seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2 - 8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmeli ve 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 7 saat bekletilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8 RUHSAT NUMARASI

125/16

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ