

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

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:

Potasyum dihidrojen fosfat (E340)	6,8 mg/mL
Sodyum hidroksit (E524)	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, standart indüksiyon kemoterapisi için aday olmayan yetişkinlerde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun sınıflandırmasına göre yeni tanı konmuş *de novo* ya da sekonder akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

DACOGEN, kemoterapötik tıbbi ürünlerin 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 önerilmektedir. 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 medyan yanıt kadar geçen süre (tam remisyon ya da kısmi trombosit iyileşmesi ile birlikte tam remisyon) 4,3 ay olarak bildirilmiştir. MDS'de, beş günlük tedavi şemasında faz II çalışmalarda medyan yanıt kadar geçen süre (tam ve kısmi remisyon) 3.5 siklus olarak bildirilmiştir. MDS'de üç günlük tedavi şemasında faz III çalışmasında yanıt kadar geçen medyan süre 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/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 siklus hastanın klinik yanıtı ve gözlenen toksisiteye göre her 4 haftada bir tekrarlanır. Hastaların en az 4 siklusta tedavi edilmesi

önerilmektedir; ancak, bir tam ya da kısmi remisyon elde edilmesi 4 siklustan daha uzun zaman alabilir. Hastalar tedaviye cevap verdiği, tedaviden yararlanmaya devam ettiği ya da stabil bir durum (örneğin; aşikar bir ilerlemenin bulunmaması) sergilediği sürece tedavi devam edebilir.

Eğer 4 siklustan sonra, hastanın hematolojik değerleri (örneğin; trombosit sayısı ya da mutlak nötrofil sayısı) tedavi öncesi değerlere dönmezse ya da hastalıkta ilerleme görülürse (periferik blast sayısı artıyorsa ya da kemik iliği blast sayısı kötüleşiyorsa), hasta tedaviye cevap vermeyen olarak değerlendirilebilir ve DACOGEN'e alternatif bir tedavi düşünülebilir.

Bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla premedikasyon rutin olarak önerilmemekle birlikte, gerektiğinde uygulanabilir.

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 belirtildiği şekilde modifiye edilebilir.

Akut Miyeloid Lösemi

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

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 sinir 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 gerekmiştir.

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*

Bir önceki DACOGEN tedavi siklusundaki 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.

- Düzeltme 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 mg/m²'ye (33 mg/m²/gün, 99 mg/m²/siklus) düşürülebilir.
- Düzeltme 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 mg/m²'ye (33 mg/m²/gün, 99 mg/m²/siklus) düşürülür ve daha sonraki siklularda bu dozlarla devam edilebilir.
- Düzeltme 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 ya da % 5 Dekstroz çözeltisi kullanılarak daha seyreltik hale getirilmelidir.

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

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 çalışma yapılmamıştır. 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 etkililik ve güvenlilik kanıtlanmamıştır. Ulaşılabılır bir veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalara dahil edilmiş geriyatrik hastalara, genellikle daha genç yetişkin hastalara verilen aynı dozlar uygulanmıştır. Toksikite için doz azaltımı, genel popülasyon için belirlenen şekilde gerçekleştirilmelidir.

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. Bu nedenle hastalar, potansiyel olarak ölümcül olaylarla sonuçlanabilen ciddi enfeksiyonlar (bakteri, mantar ya da virüs gibi herhangi bir patojenden dolayı) için yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar enfeksiyonun belirtileri ve işaretleri için izlenmeli ve derhal tedavi edilmelidir. 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 sıkı. DACOGEN ile oluşan kemik iliği baskılanması geri dönüşlüdür. Klinik açıdan gerekli olduğunda ve her bir tedavi siklusu öncesinde tam kan ve trombosit sayımı düzenli bir şekilde 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.

Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Desitabin alan hastalarda, enfeksiyon etiyolojisinin belirtileri olmamasına rağmen interstisyel akciğer hastalığı (ILD) (pulmoner infiltrasyonlar, organize pnömoni ve pulmoner fibröz dahil) vakaları raporlanmıştır. ILD'yi dışlamak için, akut başlangıç ya da pulmoner semptomların açıklanamayan kötüleşmesi durumunda hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Eğer ILD olduğu tespit edilirse, uygun tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım araştırılmamıştır. DACOGEN'i karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım 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 etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

DACOGEN her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez. İntravenöz infüzyon için sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra, seyreltmek için kullanılan infüzyon sıvısına bağlı olarak bu ilaç bir dozunda 0,6 ila 6 mmol arasında sodyum içerebilir. Bu sebeple kontrollü sodyum diyetinde hastalarda dikkatli olunmalıdır.

DACOGEN her mL'sinde 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder. Enjeksiyon yerinde ağrıya neden olabilir. İntravenöz infüzyon için sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra, seyreltmek için kullanılan infüzyon sıvısına bağlı olarak bu ilaç bir dozunda 1 ila 10 mmol arasında potasyum içerebilir. Bu sebeple azalmış böbrek fonksiyonu olan veya kontrollü potasyum diyetinde hastalarda dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Desitabinle gerçekleştirilen herhangi bir resmi 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 maddeler ile ilaç – ilaç etkileşimine girme olasılığı vardır. Bu yüzden bu aktif maddeler desitabin ile kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.

Birlikte uygulanan ilaçların desitabin üzerine etkisi:

Desitabinin metabolizması sitokrom (CYP) 450 enzim sistemi tarafından değil de oksidatif deaminasyon yoluyla olduğundan, bu enzim sistemi tarafından yönetilen metabolik ilaç etkileşimleri beklenmez.

Desitabinin birlikte uygulanan ilaçlar üzerindeki etkileri:

Desitabin, *in vitro* olarak plazma proteinlerine ihmal edilebilecek kadar düşük derecelerde (<%1) bağlandığından, birlikte uygulanan ilaçlar tarafından desitabinin plazma proteinlerinden ayrılması mümkün değildir. Desitabin, P-glikoprotein (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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DACOGEN kullanmakta olan doğurganlık çağındaki kadınlara kontraseptif yöntemler kullanmaları ve gebe kalmamaları önerilmelidir. DACOGEN kullanımından ne kadar süre sonra hamile kalınması güvenlidir bilinmemektedir. Erkekler etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar. Erkekler, DACOGEN kullanırken ve tedaviyi tamamladıktan sonra 3 ay süreyle çocuk sahibi olmamaları önerilir (bkz. Bölüm 5.3).

Hormonal doğum kontrol yöntemleri ile desitabin kullanımı çalışılmamıştır.

Gebelik dönemi

DACOGEN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Yapılan çalışmalar desitabinin fare ve sıçanlarda teratojen etkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar ve etki mekanizması nedeniyle DACOGEN gebelik döneminde ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda 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 desitabin tedavisine gerek duyulursa emzirmeye son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanda fertilite üzerinde desitabinin etkisine ilişkin herhangi bir veri yoktur.

Klinik dışı hayvan çalışmaları, desitabin erkek fertilitelerini değiştirmiştir ve mutajeniktir. DACOGEN tedavisine bağlı infertilite olasılığı nedeniyle, erkek hastalar, tedavi öncesi spermlerini saklama; çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastaların ise oosit kriyoprezervasyonu konusunda bir uzmandan destek almaları önerilmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Rapor edilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları ($\geq\%35$) ateş, anemi ve trombositopenidir.

En yaygın Evre 3/4 advers ilaç reaksiyonları ($\geq\%20$) pnömoni, trombositopeni, nötropeni, febril nötropeni ve anemidir.

Klinik çalışmalarda, DACOGEN ile tedavi edilen hastaların %30'u ve karşılaştırıcı kolda tedavi edilen hastaların %25'i tedavi sırasında ya da ilacın son dozundan sonra 30 gün içinde ölümle sonuçlanan advers olaylar yaşamışlardır.

DACOGEN ile tedavi edilen grupta, advers olayların neden olduğu tedavinin kesilmesi durumu erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bir insidanstaydı (%43'e karşı %32).

DACOGEN ile tedavi edilen 293 AML hastasında rapor edilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda özetlenmiştir. Bir sonraki bölümde AML klinik çalışmalarından ve pazarlama sonrası deneyim ile elde edilen veriler yansıtılmaktadır.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Pnömoni^a, idrar yolu enfeksiyonu^a, bütün diğer enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal)^{a,b,c,d}

Yaygın: Septik şok^a, sepsis^a, sinüzit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Pansitopeni^a

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Anafilaktik reaksiyon dahil hipersensitivite^f

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Epistaksis

Bilinmiyor: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı

Yaygın: Stomatit

Bilinmiyor: Nötropenik kolit dahil enterokolit, çekum iltihabı^a

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

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

Genel sistem hastalıkları ve uygulamayla ilgili reaksiyonlar

Çok yaygın: Ateş

^a Fatal sonuçlar dahil vakalar

^b Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, septik şok ve sinüzit dışında

^c Çalışma DACO-016'da sıklıkla rapor edilen "diğer enfeksiyonlar": oral herpes, oral kandidiyazis, faranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, selülit, bronşit, nazofaranjit

^d enterokolit enfeksiyonu dahil

^e Trombositopeni ile birlikte hemoraji dahil, fatal vakalar dahil

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

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Hematolojik advers ilaç reaksiyonları

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

Desitabin tedavisi alan hastalarda, merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması (%2) ve gastrointestinal (GI) kanama (%2) gibi şiddetli trombositopeniye bağlı kanamayla ilişkili ve bazıları ölümle sonuçlanan ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Hematolojik advers ilaç reaksiyonları rutin tam kan sayımları ile izlenerek ve gerektiğinde erken 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 Bölüm 4.2'ye bakınız.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlarda advers ilaç reaksiyonları

Desitabin tedavisi alan hastalarda ölümlle sonuçlanabilen septik şok, sepsis, pnömoni ve diğer enfeksiyonlarla (viral, bakteriyel ve fungal) ilişkili ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Desitabin tedavisi sırasında nötropenik kolit dahil enterekolit ve çekum iltihabı vakaları bildirilmiştir. Enterokolit septik komplikasyonlara neden olabilir ve fatal sonuçlar ile ilişkilendirilebilir.

Solunum sistemi, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Desitabin alan hastalarda, enfeksiyöz etiyolojisinin belirtileri olmamasına rağmen interstisyel akciğer hastalığı (ILD) (pulmoner infiltrasyonlar, organize pnömoni ve pulmoner fibröz dahil) vakaları raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr/; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 alevlenmeleri şeklinde ortaya çıkar. Doz aşımının tedavisi destekleyici tedavi olmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, antimetabolitler, pirimidin analogları

ATC Kodu: L01BC08

Etki mekanizması

Desitabin (5-aza-2'-deoksisitidin), düşük dozlarda selektif olarak DNA metiltransferaz enzimlerini inhibe eden bir sitidin deoksitükleosit analogudur; bu inhibisyon tümör baskılayıcı genlerin reaktivasyonu ile sonlanabilen gen promotör hipometilasyonuna, hücrel diferensiyon indüksiyonu veya programlanmış hücre ölümünü takiben hücre yaşlanmasına neden olur.

Klinik deneyim:

MDS'de yapılan klinik çalışmalar

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

FAB sınıflandırmasına göre herhangi bir alt gruptan miyelodisplastik sendromu olan hastalarda DACOGEN'in etkililiğini değerlendirmek amacıyla açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışma (DACO-20) 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 1'de özetlenen çalışma sonuçları faz-III çalışmada elde edilenlerle uyumlu bulunmuştur.

Tablo 1 : Faz-II çalışma DACO-020'de DACOGEN'in etkililiği

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

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

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 2'de görüldüğü gibi Int-2 ve yüksek riskli olarak sınıflandırılan hasta alt gruplarında yararlı etki daha fazla belirgindir.

Tablo 2: Çalışma D-0007'de IPSS alt gruplarına göre etkililik

IPSS alt grubu	DACOGEN		Destek bakımı	
	Toplam yanıt oranı (CR + PR)	AML ya da ölüme kadar geçen medyan süre (gün)	Toplam yanıt oranı (CR + PR)	AML ya da ölüme kadar geçen medyan süre (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.

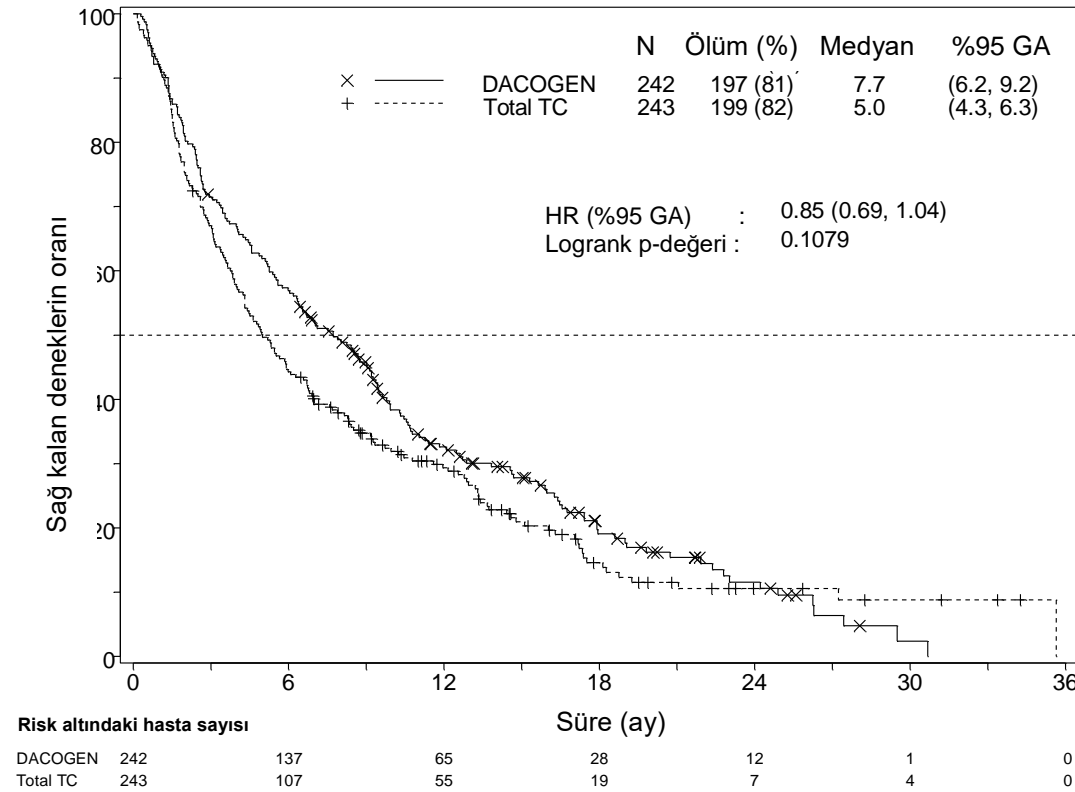
Standart indüksiyon kemoterapi adayı olarak düşünülen hastalar sıralanan temel nitelikler doğrultusunda çalışmaya dahil edilmemişler. Tedaviye alınan (ITT) popülasyonun medyan yaşı 73 yıl idi (64 ila 91 yaş arası). Hastaların %36'sı başlangıçta sitogenetik olarak kötü risk grubundadır. Geri kalan hastalar sitogenetik olarak orta risk grubundandı. Olumlu sitogenetiğe sahip 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. DACOGEN ile tedavi edilen hastaların %86,4'ü (209) beyaz, %13,6'sı (33) ise Asya kökenlidir.

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

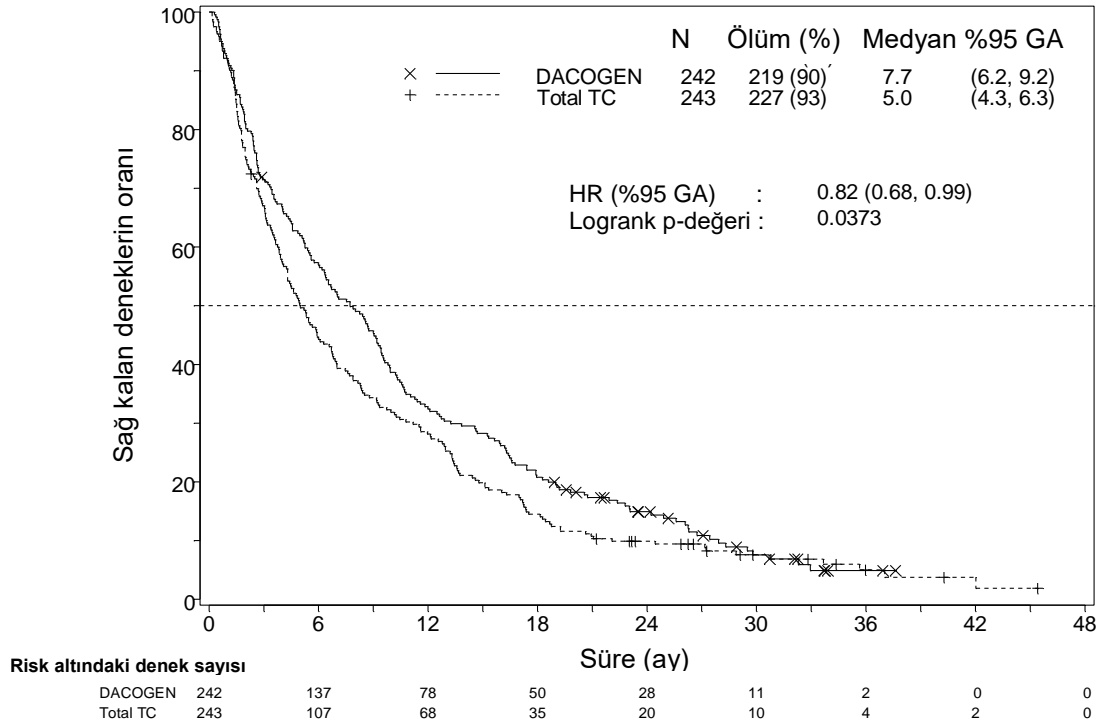
ITT popülasyonunda medyan genel sağ kalım DACOGEN ile tedavi edilenlerde 7,7 ay iken, TC kolunda 5,0 ay olarak bulunmuştur (Tehlike oranı [hazard ratio; HR] 0,85; %95 Güven aralığı [GA]: 0,69, 1,04, p=0,1079). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamamasına rağmen DACOGEN kolunda, ölüm riskinde %15'lik bir azalmayla sağ kalımda olumlu bir etki bulundu (Şekil 1). Potansiyel olarak hastalığı modifiye eden sonraki tedavilerin (örn. indüksiyon 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 (ITT Popülasyon)



İlave bir yıllık tamamlanmış sağ kalım verileri ile yapılan analizde, DACOGEN'in genel sağ kalım üzerindeki etkisi TC kolundakine kıyasla klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (sırasıyla 7,7 ay 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 (ITT Popülasyon)



ITT popülasyonunda 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 farkı %9,9 (% 95 GA: 4,07; 15,83), p=0,0011]. CR 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 sonlanım noktaları ile birlikte bu sonuçlar Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: DACO-016 çalışmasında Diğer Etkililik Sonlanım Noktaları (ITT popülasyonu)			
Sonuçlar	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 (2,5; 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 = tam remisyon; CRp= tam olmayan trombosit iyileşmesi ile birlikte tam remisyon, EFS = olaysız sağ kalım, PFS = progresyonsuz sağ kalım, OR = Odds oranı, 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 (DACO-017) değerlendirildi. Primer sonlanım noktası bağımsız uzmanlarca gözden geçirilerek değerlendirilen CR olarak belirlendi. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası toplam sağ kalım idi. DACOGEN, her 4 haftada bir tekrarlanmak üzere 5 gün peşpeşe günde tek dozda 1 saatlik 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. ITT popülasyonda medyan genel sağ kalım 7,6 ay idi (%95 GA: 5,7, 11,5).

Akut promyelositik lösemi ya da merkezi sinir sistemi (MSS) lösemisi olan hastalarda DACOGEN'in etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Desitabinin popülasyon farmakokinetiği MDS ya da AML'si olan 45 hastada 5 günlük tedavi şeması kullanılan 3 klinik çalışmadan elde edilmiştir. Her çalışmada, beş günlük tedavi şemasında desitabinin farmakokinetiği ilk tedavi siklusunun beşinci gününde değerlendirilmiştir.

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. Desitabin lineer farmakokinetik gösterir ve intravenöz infüzyonu sonrası 0,5 saatte kararlı konsantrasyonlarına ulaşılır.

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 4'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
EAA _{küm} (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

EAA= 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; GA= güven aralığı

Desitabin doğrusal farmakokinetik gösterir ve intravenöz infüzyonu takiben, kararlı durum konsantrasyonuna 0,5 saat içinde ulaşır. 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,

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

Biyotransformasyon:

Hücre içinde desitabin, ilgili trifosfatlara etkili fosfokinaz aktivitesi yoluyla ardışık fosforilasyon ile aktive olur; daha sonra DNA polimeraz ile hücreye inkorpore olur. *In vitro* metabolizma verileri insan kütle denge çalışma sonuçları sitokrom P450 sisteminin desitabinin metabolizmasında etkili olmadığını göstermiştir. Karaciğerde, böbrekte, barsak epitelinde ve kanda olmak üzere sitidin deaminazın deaminasyonu, desitabinin primer metabolizma 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. Yüksek vücut klerensi ve desitabinin değişmeden idrar yoluyla atılması (uygulanan dozun yaklaşık %4'ü) ile birlikte bu metabolitlerin idrardaki varlığı desitabinin gözle görülür derece *in vivo* olarak metabolize olduğunu gösterir. *In vitro* çalışmalar desitabinin CYP450 enzimlerini terapötik maksimum gözlenen plazma konsantrasyonunun (C_{maks}) 20 katına kadar ne inhibe ettiğini ne de indüklediğini göstermektedir. Bu sebeple CYP enzimleri ile ilişkili ilaç etkileşimi ve desitabinin bu yolak ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşmesi beklenmez. 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 (değişim katsayısı yaklaşık olarak %50'dir), ortalama plazma klerensi saatte >200 l/saat olarak bulunmuştur. Değişmeden atılan ilacın, desitabin eliminasyonunda minör bir rol oynadığı düşünülür.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin, cinsiyetin, yaşın ya da ırkın desitabinin farmakokinetiği üzerine 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 irki özelliklerin desitabine maruziyette görünür bir etkisinin olmadığını 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, total bilirubinin farklı düzeylerine rağmen total bilirubin konsantrasyonuna bağlı bir anlamlı 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

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

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

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

Literatürden elde edilen veriler, fertilité, 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 düzelme periyotlarından sonra da geri dönmeyen testis atrofi gözlenmiştir. Neonatal/juvenil sıçanlara desitabin uygulanması daha yaşlı sıçanlardakiyle kıyaslanabilir bir genel toksisite profili göstermiştir. Neonatal/juvenil sıçanlara miyelosupresyon uyaracak doz düzeyinde desitabin uygulandığında nörodavranışsal gelişim ve üreme kapasitesi etkilenmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum dihidrojen fosfat (E340)

Sodyum hidroksit (E524)

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da bahsedilen tıbbi ürünlerden başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

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

Seyreltikten sonra: Konsantre (10 mL steril enjeksiyonluk su içinde) seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2 - 8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmelidir. İntravenöz infüzyon için hazırlanan bu seyreltilmiş çözelti 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 3 saat ve uygulama öncesinde oda sıcaklığında (20°C - 25°C) 1 saat bekletilmelidir.

Mikrobiyolojik açıdan, tıbbi ürün yukarıda önerilen zaman periyodu içinde kullanılmalıdır. Önerilen saklama süresini ve saklama koşulunu takip etmek kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltilme işleminin aseptik koşullarda yapıldığından emin olunmalıdır.

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Seyreltikten sonra: Konsantre (10 mL steril enjeksiyonluk su içinde) seyreltikten sonraki 15 dakika içinde kullanılmayacaksa, soğuk [2 - 8°C arası] infüzyon sıvıları kullanılarak seyreltilmelidir. İntravenöz infüzyon için hazırlanan bu seyreltilmiş çözelti 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta en fazla 3 saat ve uygulama öncesinde oda sıcaklığında (20°C - 25°C) 1 saat bekletilmelidir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İçerisinde 50 mg desitabin içeren; bromobutil plastik koruyucu ve alüminyum contalı temiz Tip I 20 mL 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.

Güvenli kullanım için öneriler

Çözelti ile deri temasından kaçınılmalı ve koruyucu eldiven takılmalıdır. Sitotoksik tıbbi ürünlerin hazırlanması ve uygulanmasıyla ilgili standart prosedürlere uyulmalıdır.

Seyreltme prosedürü

DACOGEN, 10 mL'lik Enjeksiyonluk Steril Su ile aseptik olarak sulandırılmalıdır, sulandırdıktan sonra her bir mL, pH'ı 6,7 - 7,3 olan 5,0 mg desitabin içerecektir. Sulandırdıktan sonraki 15 dakika içinde çözelti, % 0,9 Sodyum Klorür, %5 Dekstroz gibi infüzyon sıvıları ile 0,1 ila 1,0 mg/mL'lik nihai bir konsantrasyona seyreltilmelidir. Raf ömrü ve seyreltikten sonraki saklama önerileri için Bölüm 6.3'e bakınız.

DACOGEN, diğer tıbbi ürünlerle aynı intravenöz hattın/yoldan infüze edilmemelidir.

İmha

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 Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Referans Numarası: EUPI Ağustos 2017

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: 24.06.2014

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

23.01.2018