

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dacogen 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg decitabin.

Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder 1 ml koncentrat 5 mg decitabin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på  
Hvert hætteglas indeholder 0,29 mmol natrium (E524).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske).

Et hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Dacogen er indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret *de novo* eller sekundær akut myeloid leukæmi (AML) i henhold til klassifikationen fra *World Health Organisation* (WHO), som ikke er kandidater til standard-induktionskemoterapi.

### 4.2 Dosering og administration

Administration af Dacogen skal initieres under opsyn af en læge der har erfaring i anvendelse af kemoterapeutiske lægemidler.

#### Dosering

I en behandlingscyklus administreres Dacogen i en dosis på 20 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade som intravenøs infusion over 1 time, hvilket gentages dagligt 5 dage i træk (dvs. i alt 5 doser pr. behandlingscyklus). Den totale døgndosis må ikke overstige 20 mg/m<sup>2</sup>, og den totale dosis pr. behandlingscyklus må ikke overstige 100 mg/m<sup>2</sup>. Hvis en dosis springes over, bør behandlingen genoptages snarest muligt. Denne cyklus bør gentages hver 4. uge afhængigt af patientens kliniske respons og den observerede toksicitet. Det anbefales, at patienterne behandles i mindst 4 cyklusser. Imidlertid kan det tage mere end 4 cyklusser at opnå en komplet eller partiel remission. Behandlingen kan fortsættes, så længe patienten udviser respons eller fortsat har gavn af behandlingen, eller så længe sygdommen er stabiliseret, dvs. ved fravær af åbenlys progression.

Hvis patientens hæmatologiske værdier (fx trombocytal eller neutrofile), efter 4 cykler, ikke er faldet til niveauet før behandlingen, eller hvis sygdommen progredierer (stigning i blaster i perifert blod eller forværring af blaster i knoglemarv), må patienten anses for at være en "non-responder", og andre behandlingsformer end Dacogen bør overvejes.

Præmedicinering til forebyggelse af kvalme og opkastning anbefales ikke rutinemæssigt, men kan gives efter behov.

### *Behandling af myelosuppression og tilstødende komplikationer*

Myelosuppression og bivirkninger relateret til myelosuppression (trombocytopeni, anæmi, neutropeni og febril neutropeni) ses hyppigt hos både behandlede og ubehandlede patienter med AML.

Komplikationer ved myelosuppression omfatter infektioner og blødning. Behandlingen kan udsættes efter den behandelende læges skøn, hvis patienten oplever komplikationer af myelosuppression som beskrevet nedenfor:

- Febril neutropeni (temperatur  $\geq 38,5$  °C og absolut neutrofiltal  $< 1.000/\mu\text{l}$ )
- Aktiv viral eller bakteriel infektion eller mykose (med behov for intravenøs behandling af infektionen eller omfattende understøttende pleje)
- Blødning (gastrointestinal, urogenital eller pulmonal blødning med trombocytal  $< 25.000/\mu\text{l}$  eller en blødning i centralnervesystemet)

Behandling med Dacogen kan genoptages, når der er opnået bedring af disse tilstande, eller de er stabiliseret med passende behandling (infektionsbekæmpende midler, transfusioner eller vækstfaktorer).

I kliniske studier havde ca. en tredjedel af de patienter, der fik Dacogen, behov for udsættelse af en dosis. Dosisreduktion anbefales ikke.

### *Pædiatrisk population*

Dacogen bør ikke anvendes til børn med AML i alderen  $< 18$  år, da virkningen ikke er klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier af patienter med nedsat leverfunktion. Behovet for dosisjustering hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke evalueret. I tilfælde af en forværring af leverfunktionen bør patienterne monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier af patienter med nedsat nyrefunktion. Behovet for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke evalueret (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Administration

Dacogen administreres som intravenøs infusion. Der er ikke behov for et centralt venekateter. For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for decitabin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Myelosuppression

Myelosuppression og komplikationer af myelosuppression, herunder infektioner og blødninger, der forekommer hos patienter med AML, kan forværres ved behandling med Dacogen. Derfor har patienterne en øget risiko for alvorlige infektioner (der skyldes patogener af f.eks. bakteriel, mykotisk eller viral oprindelse), der potentielt kan være fatale (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på infektion og i givet fald omgående sættes i behandling.

I kliniske studier havde de fleste patienter grad 3/4-myelodepression ved baseline. Ved grad 2-anomalier forekom der forværring af myelosuppression hos de fleste patienter og hyppigere end hos patienter med anomalier af grad 1 eller 0 ved baseline. Myelosuppression, der skyldes Dacogen, er reversibel. Fuld blodstatus og trombocytal bør bestemmes regelmæssigt i henhold til klinisk behov og

før hver behandlingscyklus. I tilfælde af myelosuppression eller dets komplikationer kan behandling med Dacogen afbrydes, og/eller der kan iværksættes understøttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.8).

#### Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum

Der er blevet indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILS) (herunder lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uden tegn på infektiøs ætiologi hos patienter, der får decitabin. Patienter med akut opståede lungesyntomer eller uforklaret forværring af sådanne skal evalueres nøje med henblik på at udelukke ILS. Hvis ILS bekræftes, skal passende behandling initieres (se pkt. 4.8).

#### Nedsat leverfunktion

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Forsigtighed tilrådes ved administration af Dacogen til patienter med nedsat leverfunktion og til patienter, som udvikler tegn eller symptomer på nedsat leverfunktion. Der skal udføres leverfunktionstest inden påbegyndelse af behandlingen og inden de enkelte behandlingscykluser samt som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Nedsat nyrefunktion

Anvendelse til patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke klarlagt. Forsigtighed tilrådes ved administration af Dacogen til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min). Der skal udføres nyrefunktionstest inden påbegyndelse af behandlingen og inden de enkelte behandlingscykluser samt som klinisk indiceret (se pkt. 4.2).

#### Hjertesygdom

Patienter med svært kongestivt hjertesvigt eller klinisk ustabil hjertesygdom i anamnesen blev ekskluderet fra kliniske studier, og Dacogens sikkerhed og virkning hos disse patienter er derfor ikke klarlagt. Efter markedsføring er der rapporteret om kardiomyopati med hjertedekompensation, som i nogle tilfælde var reversibel efter seponering af behandlingen, reduktion af dosis eller korrigerende behandling. Patienterne, især dem med hjertesygdom i anamnesen, skal overvåges for tegn og symptomer på hjertesvigt.

#### Differentieringssyndrom

Der er rapporteret tilfælde af differentieringssyndrom (retinoinisyresyndrom) hos patienter, som fik decitabin. Differentieringssyndrom kan være dødeligt (se pkt. 4.8). Behandling med høje doser af intravenøse kortikosteroider og hæmodynamisk overvågning skal overvejes ved debut af symptomer eller tegn, der tyder på differentieringssyndrom. Midlertidig seponering af Dacogen skal overvejes, indtil symptomerne er forsvundet, og forsigtighed tilrådes ved genoptagelse.

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mmol kalium pr. hætteglas. Efter rekonstitution og fortynding af opløsningen til intravenøs infusion indeholder dette lægemiddel mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det kan anses som værende ”kaliumfrit”.

Dette lægemiddel indeholder 0,29 mmol (6,67 mg) natrium pr. hætteglas. Efter rekonstitution og fortynding af opløsningen til intravenøs infusion indeholder dette lægemiddel mellem 13,8 mg og 138 mg (0,6 - 6 mmol) natrium pr. dosis (afhængigt af infusionsvæsken til fortynding), svarende til 0,7-7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle kliniske interaktionsstudier med decitabin.

Der kan potentielt opstå lægemiddelinteraktion med andre lægemidler, der også aktiveres af sekventiel fosforylering (via intracellulære phosphokinase-aktiviteter) og/eller metaboliseres af enzymer, der indgår i inaktivering af decitabin (f.eks. cytidindeaminase). Der bør derfor udvises forsigtighed, hvis disse aktive stoffer kombineres med decitabin.

#### Co-administrerede lægemidlers virkning på decitabin

Cytokrom (CYP) 450-medierede metaboliske interaktioner forventes ikke, da decitabins metabolisme ikke medieres af dette system men af oxidativ deaminering.

#### Decitabins virkning på co-administrerede lægemidler

På grund af decitabins lave binding til plasmaproteiner *in vitro* (< 1 %) er det usandsynligt, at co-administrerede lægemidler displaceres fra deres plasmaproteinbindingssted. Decitabin har vist sig at være en svag hæmmer af P-gp-medieret transport *in vitro* og forventes derfor heller ikke at påvirke P-gp-medieret transport af co administrerede lægemidler (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

På grund af decitabins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide, mens de er i behandling med Dacogen, og i 6 måneder efter at behandlingen er ophørt. Mænd bør anvende sikker kontraception, og de bør rådes til ikke at gøre en kvinde gravid, mens de får Dacogen og i op til 3 måneder efter afsluttet behandling (se pkt. 5.3).

Anvendelse af decitabin sammen med hormonal kontraception er ikke undersøgt.

##### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Dacogen til gravide kvinder. Studier har påvist, at decitabin er teratogent i rotter og mus (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Baseret på resultater af dyrestudier og decitabins virkningsmekanisme bør Dacogen ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception. En graviditetstest bør udføres på alle kvinder i den fertile alder, før behandling initieres. Hvis Dacogen anvendes under graviditet, eller hvis en patient bliver gravid under behandlingen med dette lægemiddel, skal patienten oplyses om den mulige risiko for fosteret.

##### Amning

Det er ukendt, om decitabin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Dacogen er kontraindiceret under amning, og hvis behandling med dette lægemiddel skønnes nødvendig, bør amningen ophøre (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data for decitabins virkninger på fertilitet. I non-kliniske dyreforsøg påvirkede decitabin fertiliteten hos handyr og var mutagent. På grund af potentiel infertilitet som følge af behandling med Dacogen bør mænd søge rådgivning om nedfrysning af sæd, og fertile kvinder bør søge rådgivning om kryopræservasjon af oocytter før indledning af behandling.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Dacogen påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør oplyses om, at de kan få bivirkninger såsom anæmi under behandlingen. De bør derfor udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 35$  %), som er rapporteret, er pyreksi, anæmi og trombocytopeni.

De mest almindelige bivirkninger af grad 3/4 ( $\geq 20$  %) omfattede pneumoni, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni og anæmi.

I kliniske studier fik 30 % af de patienter, der fik Dacogen, og 25 % af patienterne i komparatorgruppen bivirkninger med dødeligt udfald i løbet af behandlingen eller inden for 30 dage efter den sidste dosis studiemedicin.

I gruppen, der blev behandlet med Dacogen, blev behandlingen hyppigere seponeret på grund af bivirkninger hos kvinder end hos mænd (43 % versus 32 %).

### Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 1 viser de bivirkninger, der forekom hos 293 patienter med AML under behandling med Dacogen. Tabellen er baseret på data fra kliniske AML-studier og fra erfaring efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed. Hyppighed klassificeres som følger: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

**Tabel 1: Bivirkninger påvist med Dacogen**

Systemorganklasse	Hyppighed (uanset grad)	Bivirkning	Hyppighed	
			Alle grader <sup>a</sup> (%)	Grad 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	pneumoni*	24	20
		urinvejsinfektion*	15	7
		alle andre infektioner (virale, bakterielle, mykotiske)*, b, c, d	63	39
	Almindelig	septisk chok*	6	4
		sepsis*	9	8
sinusitis		3	1	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Ikke kendt	differentieringssyndrom	Ikke kendt	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	febril neutropeni*	34	32
		neutropeni*	32	30
		trombocytopeni*, e	41	38
		anæmi	38	31
	leukopeni	20	18	
Ikke almindelig	pancytopeni*	< 1	< 1	
Immunsystemet	Almindelig	overfølsomhed inklusive anafylaktisk reaktion <sup>f</sup>	1	< 1
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	hyperglykæmi	13	3
Nervesystemet	Meget almindelig	hovedpine	16	1
Hjerte	Ikke almindelig	kardiomyopati	< 1	< 1
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	epistaxis	14	2
	Ikke kendt	interstitiel lungesygdom	Ikke kendt	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	diarré	31	2
		opkastning	18	1
		kvalme	33	< 1
	Almindelig	stomatit	7	1
Ikke kendt	enterocolitis, herunder neutropen colitis, caecitis*	Ikke kendt	Ikke kendt	
Lever og galdeveje	Meget almindelig	unormal leverfunktion	11	3
	Almindelig	hyperbilirubinæmi <sup>g</sup>	5	< 1
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom)	< 1	NA
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	pyreksi	48	9

- 
- <sup>a</sup> Bivirkningsgrad (Worst National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Grade).
- <sup>b</sup> Undtagen lungebetændelse, urinvejsinfektion, sepsis, septisk chok og sinusitis.
- <sup>c</sup> De hyppigst indberettede ”andre infektioner” i studiet DACO-016 var: oral herpes, oral candidiasis, faryngitis, øvre luftvejsinfektion, cellulitis, bronchitis, nasofaryngitis.
- <sup>d</sup> Inklusive infektiøs enterocolitis.
- <sup>e</sup> Inklusive blødning i forbindelse med trombocytopeni, herunder fatale tilfælde.
- <sup>f</sup> Inklusive foretrukne termer for overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chok, anafylaktoid reaktion, anafylaktoid chok.
- <sup>g</sup> I kliniske studier i AML og myelodysplastisk syndrom (MDS) var rapporteringshyppigheden for hyperbilirubinæmi 11 % for alle grader og 2 % for grad 3-4.
- \* Inkluderer hændelser der førte til dødsfald.
- NA = ikke relevant

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Hæmatologiske bivirkninger*

De hyppigst indberettede hæmatologiske bivirkninger forbundet med Dacogen-behandling omfattede febril neutropeni, trombocytopeni, neutropeni, anæmi og leukopeni.

Der blev rapporteret alvorlige blødningsrelaterede bivirkninger, hvoraf nogle havde dødeligt udfald, såsom blødning i centralnervesystemet (CNS) (2 %) og mave-tarm-blødning (GI) (2 %), i forbindelse med svær trombocytopeni hos patienter, der fik decitabin.

Hæmatologiske bivirkninger bør behandles ved hjælp af rutinemæssig monitorering af fuld blodstatus og tidlig administration af understøttende behandling efter behov. Understøttende behandling omfatter administration af profylaktiske antibiotika og/eller vækstfaktorer (fx G-CSF) ved neutropeni og transfusioner i tilfælde af anæmi eller trombocytopeni i henhold til institutionens retningslinjer. Vedrørende situationer, hvor administration af decitabin bør udskydes, se pkt. 4.2.

### *Bivirkninger i form af infektioner og parasitære sygdomme*

Hos patienter, der fik decitabin, er der rapporteret om alvorlige bivirkninger forbundet med infektioner, der potentielt kan være fatale, så som septisk chok, sepsis, pneumoni og andre infektioner (af viral, bakteriel eller mykotisk oprindelse).

### *Mave-tarmsygdomme*

Forekomster af enterocolitis, herunder neutropen colitis, caecitis, er blevet rapporteret under behandling med decitabin. Enterocolitis kan føre til septiske komplikationer og kan være forbundet med dødelig udgang.

### *Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum*

Der er blevet indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILS) (herunder lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uden tegn på infektiøs ætiologi hos patienter, der får decitabin.

### *Differentieringssyndrom*

Der er rapporteret tilfælde af differentieringssyndrom (retinoinisyresyndrom) hos patienter, der fik decitabin. Differentieringssyndrom kan være dødeligt, og symptomer og kliniske fund omfatter respirationsbesvær, lungeinfiltrater, feber, udslæt, lungeødem, perifert ødem, hurtig vægtøgning, pleuraeffusion, perikardieffusion, hypotension og nedsat nyrefunktion. Differentieringssyndrom kan forekomme med eller uden samtidig leukocytose. Kapillærlækagesyndrom og koagulopati kan også forekomme (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Sikkerhedsvurderingen hos pædiatriske patienter er baseret på de begrænsede sikkerhedsdata fra et fase I/II-studie til evaluering af Dacogens farmakokinetik, sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter (i alderen 1 til 14 år) med recidiverende eller refraktær AML (n = 17) (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedssignaler i dette pædiatriske studie.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen direkte erfaringer med overdosering hos mennesker, og der findes intet specifikt antidot. Tidlige kliniske studiedata offentliggjort i litteraturen med doser, der var over 20 gange højere end den aktuelle terapeutiske dosis, medførte dog en stigning i myelosuppression inklusive langvarig neutropeni og trombocytopeni. Toksicitet vil sandsynligvis manifestere sig som forværring af bivirkninger, primært myelosuppression. I tilfælde af overdosering bør der gives understøttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, antimetabolitter, pyrimidinanaloger.  
ATC-kode: L01BC08

#### Virkningsmekanisme

Decitabin (5-aza-2'-deoxycytidin) er et cytidindeoxynukleosid-analog, som i lave doser selektivt hæmmer DNA-methyltransferaser, hvilket resulterer i genaktiverende hypometylering, der kan føre til genaktivering af tumorundertrykkende gener, induktion af celledifferentiering eller fremadskridende aldring af celler efterfulgt af programmeret celledød.

#### Klinisk erfaring

Anvendelse af Dacogen blev studeret i et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie (DACO-016) hos forsøgspersoner med nydiagnosticeret de novo eller sekundær AML i henhold til WHO-klassifikationen. Dacogen (n = 242) blev sammenlignet med den valgte behandling (TC, n = 243), der bestod af patientens valg i henhold til lægens råd om enten understøttende pleje alene (n = 28, 11,5 %) eller 20 mg/m<sup>2</sup> cytarabin subkutant en gang dagligt 10 dage i træk, hvilket blev gentaget hver 4. uge (n = 215, 88,5 %). Dacogen blev administreret over 1 time som intravenøs infusion af 20 mg/m<sup>2</sup> en gang dagligt 5 dage i træk hver 4. uge.

Personer, der ansås for egnede kandidater til standard-induktionskemoterapi, blev ikke inkluderet i studiet, hvilket fremgår af baselineværdierne nedenfor. Median alder for "intent-to-treat-populationen" (ITT) var 73 år (interval 64 til 91 år). 36 % af forsøgspersonerne havde ugunstig cytogenetik ved baseline. Resten af forsøgspersonerne havde intermediær cytogenetik. Patienter med gunstig cytogenetik blev ikke inkluderet i studiet. 25 % af forsøgspersonerne havde ECOG performance status  $\geq 2$ . 88 % af forsøgspersonerne havde signifikant komorbiditet (fx infektion, nedsat hjertefunktion, nedsat lungefunktion). Inddelt efter race fik 209 (86,4 %) hvide patienter og 33 (13,6 %) asiatiske patienter Dacogen.

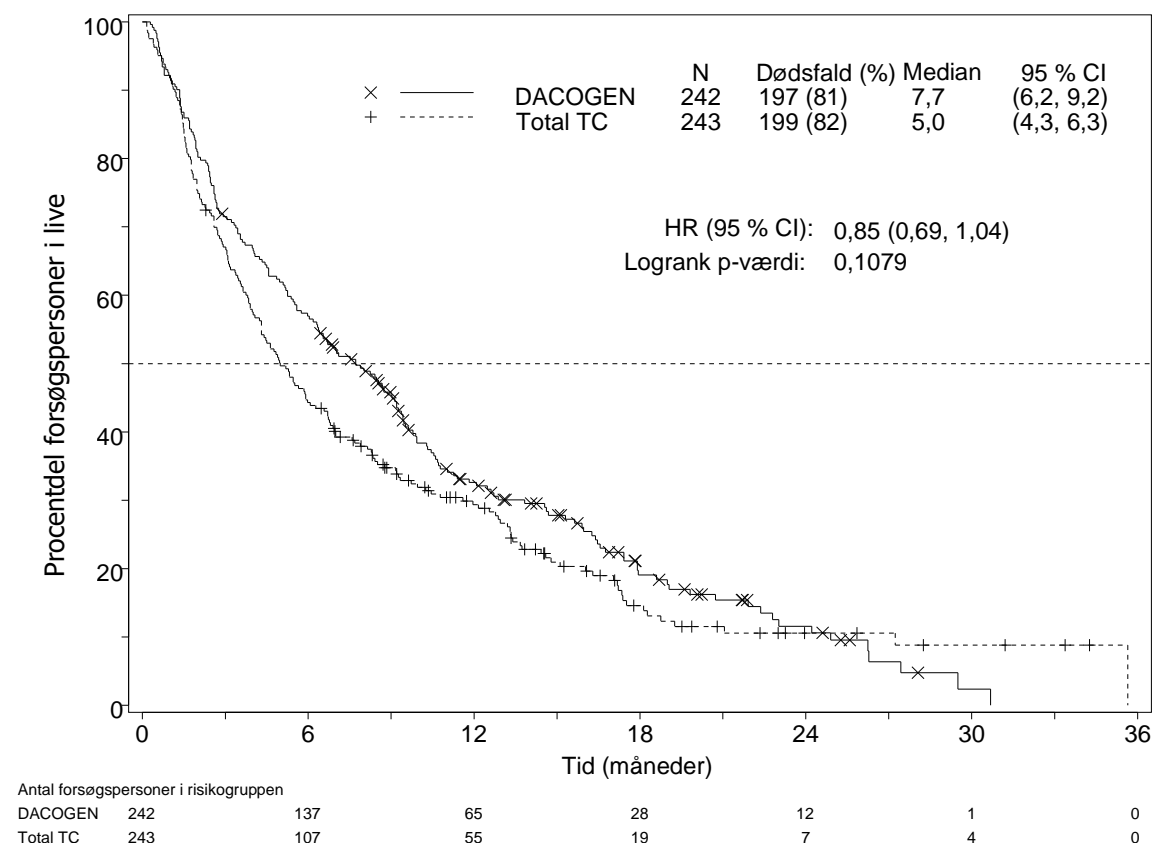
Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse. Det sekundære endepunkt var komplet remission, hvilket blev vurderet ved gennemgang af uafhængige eksperter. Progressionsfri overlevelse og hændelsesfri overlevelse udgjorde de tertiære endepunkter.

Median samlet overlevelse i ITT-populationen var 7,7 måneder hos forsøgspersoner, der fik Dacogen, sammenlignet med 5,0 måneder hos forsøgspersoner i TC-gruppen (hazard ratio 0,85; 95 % CI: 0,69,



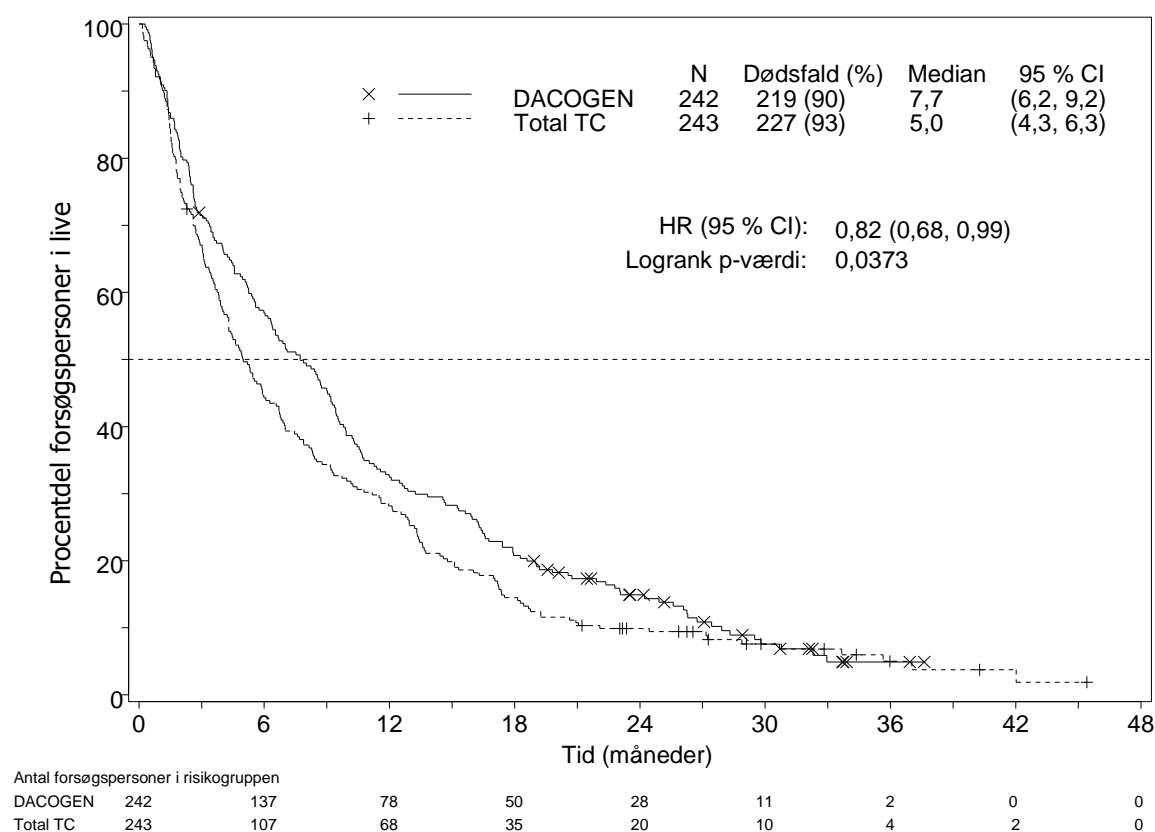
1,04,  $p = 0,1079$ ). Forskellen var ikke statistisk signifikant, men der var en tendens til forbedring af overlevelse med 15 % reduktion i risikoen for død hos forsøgspersoner i Dacogen-gruppen (figur 1). Efter censurering af potentielt sygdomsmodificerende behandling (dvs. induktionskemoterapi eller hypometylerende middel) viste analysen for samlet overlevelse 20 % reduktion af risikoen for død hos forsøgspersoner i Dacogen-gruppen [HR = 0,80, (95 % CI: 0,64, 0,99,  $p$ -værdi = 0,0437)].

**Figur 1 Samlet overlevelse (ITT-populationen)**



I en analyse med yderligere 1 års modne overlevelsesdata viste Dacogens påvirkning af den samlede overlevelse en klinisk forbedring sammenlignet med TC-gruppen (henholdsvis 7,7 måneder vs. 5,0 måneder, hazard ratio = 0,82, 95 % CI: 0,68, 0,99, nominal  $p$ -værdi = 0,0373, figur 2).

**Figur 2** Analyse af modne samlede overlevelsesdata (ITT-populationen)



Ud fra den indledende analyse af ITT-populationen blev der opnået en statistisk signifikant forskel i komplet remission (CR + CRp) til fordel for forsøgspersonerne i Dacogen-gruppen, 17,8 % (43/242) sammenlignet med TC-gruppen, 7,8 % (19/243). Behandlingsforskel 9,9 % (95 % CI: 4,07, 15,83),  $p = 0,0011$ . Den mediane tid til bedste respons og median varighed af bedste respons hos patienter, der opnåede CR eller CRp, var henholdsvis 4,3 måneder og 8,3 måneder. Progressionsfri overlevelse var signifikant længere hos forsøgspersoner i Dacogen-gruppen: 3,7 måneder (95 % CI: 2,7; 4,6) sammenlignet med forsøgspersoner i TC-gruppen: 2,1 måneder (95 % CI: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (95 % CI: 0,62, 0,91),  $p = 0,0031$ . Disse resultater samt andre endepunkter fremgår af tabel 2.

**Tabel 2: Andre endepunkter til effektvurdering i studiet DACO-016 (ITT-populationen)**

Udfald	Dacogen n = 242	TC (samlet gruppe) n = 243	p-værdi
CR + CRp	43 (17,8 %)	19 (7,8 %)	0,0011
	ELLER = 2,5 (1,40; 4,78) <sup>b</sup>		
CR	38 (15,7 %)	18 (7,4 %)	-
EFS <sup>a</sup>	3,5 (2,5; 4,1) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 2,8) <sup>b</sup>	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) <sup>b</sup>		
PFS <sup>a</sup>	3,7 (2,7; 4,6) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 3,1) <sup>b</sup>	0,0031
	HR = 0,75 (0,62/0,91) <sup>b</sup>		

CR = komplet remission; CRp = komplet remission med inkomplet normalisering af trombocytal, EFS = overlevelse uden hændelser, PFS = progressionsfri overlevelse, OR = odds ratio, HR = hazard ratio  
- = Ikke evaluerbar

<sup>a</sup> Rapporteret som median måneder

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervaller

Samlet overlevelse og komplet remission i præspecifiserede sygdomsrelaterede undergrupper (dvs. cytogenetisk risiko, ECOG-score [Eastern Cooperative Oncology Group], alder, AML-type og baselineværdier for blaster i knoglemarv) stemte overens med resultaterne i den samlede studiepopulation.

Anvendelse af Dacogen til initial behandling blev også evalueret i et åbent fase 2-studie med en enkelt gruppe (DACO-017) hos 55 forsøgspersoner > 60 år med AML i henhold til WHO-klassifikationen. Det primære endepunkt var komplet remission (CR), og det blev vurderet af uafhængige eksperter. Studiets sekundære endepunkt var samlet overlevelse. Dacogen blev administreret over 1 time som intravenøs infusion af 20 mg/m<sup>2</sup> en gang dagligt 5 dage i træk hver 4. uge. I ITT-analysen var forekomsten af komplet remission på 23,6 % (95 % CI: 13,2, 37) hos 13/55 forsøgspersoner, der fik Dacogen. Median tid til CR var 4,1 måneder, og median varighed af CR var 18,2 måneder. Median samlet overlevelse i ITT-populationen var 7,6 måneder (95 % CI: 5,7, 11,5).

Dacogens sikkerhed og virkning er ikke blevet evalueret hos patienter med akut promyelocytisk leukæmi eller CNS-leukæmi.

### Pædiatrisk population

Et fase I/II åbent multicenterstudie evaluerede Dacogens sikkerhed og virkning ved sekventiel administration med cytarabin hos børn i alderen 1 måned til < 18 år med recidiverende eller refraktær AML. I dette studie blev der sammenlagt inkluderet 17 forsøgspersoner, som fik Dacogen 20 mg/m<sup>2</sup>, hvoraf 9 forsøgspersoner fik cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> og 8 forsøgspersoner fik den maksimalt tolererede dosis på 2 g/m<sup>2</sup> cytarabin. Forsøgsbehandlingen blev seponeret hos alle forsøgspersoner. Årsagerne til seponering af behandlingen omfattede sygdomsprogression (12 [70,6 %] forsøgspersoner), at forsøgspersonerne overgik til transplantation (3 [17,6 %]), investigators beslutning (1 [5,9 %]) og "andet" (1 [5,9 %]). De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med Dacogens kendte sikkerhedsprofil hos voksne (se pkt. 4.8). På baggrund af disse negative resultater må Dacogen ikke anvendes til børn med AML i alderen < 18 år, da virkningen ikke er klarlagt (se pkt. 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Decitabins populationsfarmakokinetiske (PK) parametre for populationen stammer fra 3 kliniske studier med 45 patienter med AML eller myelodysplastisk syndrom (MDS), der anvendte et 5-døgns regime. I hvert studie blev decitabins PK evalueret på femtedagen i den første behandlingscyklus.

### Fordeling

Decitabins farmakokinetik efter intravenøs administration over 1 time blev beskrevet ved hjælp af en lineær 3-kompartimentmodel kendetegnet ved hurtig elimination fra det centrale kompartment og ved relativt langsom distribution fra det perifere kompartment. Decitabins PK parametre for en typisk patient (vægt 70 kg/legemsoverflade 1,73 m<sup>2</sup>) fremgår af tabel 3 nedenfor.

**Tabel 3: Oversigt over populationsfarmakokinetisk analyse af en typisk patient, der fik en daglig infusion over 1 time af Dacogen 20 mg/m<sup>2</sup> i 5 dage hver 4. uge**

Parameter <sup>a</sup>	Forventet værdi	95 % CI
C <sub>max</sub> (ng/ml)	107	88,5 – 129
AUC <sub>cum</sub> (ng.h/ml)	580	480 – 695
T <sub>1/2min</sub>	68,2	54,2 – 79,6
Vd <sub>ss</sub> (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 – 359

<sup>a</sup> Den samlede dosis pr. cyklus var 100 mg/m<sup>2</sup>

Decitabin udviser lineær PK og når steady state-koncentrationer i løbet af ½ time efter den intravenøse infusion. Baseret på modelsimulering var PK parametrene uafhængige af tid (dvs. de ændrede sig ikke fra den ene cyklus til den næste), og der forekom ingen akkumulation med dette behandlingsregime. Decitabins binding til plasmaprotein er ubetydelig (< 1 %). Decitabins Vd<sub>ss</sub> hos cancerpatienter er høj,

hvilket indikerer fordeling til perifere væv. Der er ikke påvist afhængighed af alder, kreatininclearance, total bilirubin eller sygdom.

### Biotransformation

Intracellulært aktiveres decitabin gennem sekventiel phosphorylering via phosphokinase til det tilsvarende triphosphat, som så inkorporeres af DNA-polymerase. *In vitro*-data vedrørende metabolisme og resultaterne af et studie af den totale omsætning hos mennesker indikerer, at cytokrom P450-systemet ikke er involveret i decitabins metabolisme. Decitabin omdannes formentlig primært gennem deaminering ved cytidindeaminase i lever, nyrer, tarmepitel og blod. Resultaterne af studiet af total omsætning hos mennesker viste, at uomdannet decitabin udgjorde ca. 2,4 % af den totale radioaktivitet i plasma. De væsentligste metabolitter i blodcirkulationen formodes ikke at være farmakologisk aktive. Forekomst af disse metabolitter i urinen sammen med en høj total clearance fra organismen og lav udskillelse med urinen af uomdannet decitabin (~4 % af dosis) indikerer, at decitabin i væsentlig grad omdannes *in vivo*. *In vitro*-studier viser, at decitabin ikke hæmmer eller inducerer CYP450-enzymet i et omfang, der overstiger 20 gange den maksimale observerede plasmakoncentration ( $C_{max}$ ). CYP-medierede lægemiddelinteraktioner forventes derfor ikke, og det er usandsynligt, at der vil forekomme interaktion mellem decitabin og lægemidler, der omdannes via dette system. Desuden viser *in vitro*-data, at decitabin er et dårligt substrat for P-gp.

### Elimination

Middeltallet for plasmaclearance efter intravenøs administration hos forsøgspersoner med cancer var > 200 l/time med moderate interindividuelle variationer (variationskoefficient [CV] ca. 50 %). Udskillelse af uomdannet lægemiddelstof synes kun at spille en mindre rolle i eliminationen af decitabin.

Resultaterne af et studie af den totale omsætning af radioaktivt  $^{14}\text{C}$ -decitabin hos cancerpatienter viste, at 90 % af den administrerede dosis decitabin (4 % uomdannet stof) udskilles i urinen.

### Yderligere oplysninger om særlige populationer

Virkningerne af nedsat nyre- eller leverfunktion, køn, alder eller race på decitabins farmakokinetik er ikke undersøgt formelt. Oplysninger om særlige populationer stammede fra farmakokinetiske data fra de 3 studier angivet ovenfor og fra et fase 1-studie med forsøgspersoner med MDS (N = 14; 15 mg/m<sup>2</sup> over 3 timer hver 8. time i 3 dage).

#### *Ældre*

Populationsfarmakokinetiske analyser har vist, at decitabins farmakokinetik ikke er afhængig af alder (det undersøgte interval er 40 til 87 år; median 70 år).

#### *Pædiatrisk population*

Populationsfarmakokinetisk analyse af decitabin påviste, at der ikke er nogen forskelle i decitabins farmakokinetiske parametre for pædiatriske patienter med AML kontra voksne med AML eller MDS, når der er taget højde for legemsstørrelse.

#### *Køn*

Populationsfarmakokinetisk analyse af decitabin har ikke påvist kliniske relevante forskelle mellem mænd og kvinder.

#### *Race*

De fleste patienter i analyserne var kaukasere. De populationsfarmakokinetiske analyser af decitabin indikerede, at race tilsyneladende ikke påvirker eksponeringen for decitabin.

#### *Nedsat leverfunktion*

Decitabins PK er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Resultaterne af et studie af total omsætning hos mennesker og de ovennævnte *in vitro*-forsøg indikerede, at CYP-enzymet sandsynligvis ikke indgår i metabolismen af decitabin. Desuden indikerede de begrænsede data fra de populationsfarmakokinetiske analyser, at de PK parametre ikke i væsentlig grad afhang af den totale bilirubinkoncentration, til trods for de meget varierede værdier for total

bilirubin. Eksponeringen for decitabin vil således næppe være påvirket hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Decitabins PK er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den populations PK analyse af de begrænsede decitabindata indikerer, at ingen PK parametre var signifikant afhængige af normaliseret kreatininclearance, som er en indikator for nyrefunktionen. Eksponeringen for decitabin vil således næppe være påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført formelle karcinogenicitetsstudier med decitabin. Det er påvist i litteraturen, at decitabin potentielt kan være karcinogent. De foreliggende data fra *in vitro*- og *in vivo*-studier udgør tilstrækkelig dokumentation for, at decitabin har genotoksisk potentiale. Data fra litteraturen indikerer desuden, at decitabin har bivirkninger på alle aspekter af reproduktionscyklen, herunder fertilitet, embryoføtal udvikling og postnatal udvikling. Toksicitetsstudier med gentagne doser over flere cyklusser til rotter og kaniner har indikeret, at den primære toksicitet var myelosuppression, hvilket omfatter påvirkning af knoglemarven, som var reversibel efter indstilling af behandlingen. Gastrointestinal toksicitet forekom også, og hos handyr sås testikulær atrofi, som ikke blev normaliseret i løbet af den tid, der var fastsat til bedring. Generel toksicitet efter administration af decitabin var sammenlignelig hos neonatale/juvenile rotter og ældre rotter. Neuroadfærdsmæssig udvikling og reproduktionsevne blev ikke påvirket, når neonatale/juvenile rotter blev behandlet ved dosisniveauer, der inducerede myelosuppression. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Kaliumdihydrogenphosphat (E340)  
Natriumhydroxid (E524)  
Saltsyre (til justering af pH)

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas:

3 år.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Inden for 15 minutter efter rekonstitution (i 10 ml steril vand til injektionsvæsker) skal koncentrationen fortyndes yderligere med kold (2 °C - 8 °C) infusionsvæske. Den tilberedte og fortyndede opløsning til intravenøs infusion kan maksimalt opbevares i 3 timer ved 2 °C - 8 °C efterfulgt af op til 1 time ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) før administration.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes inden for det ovenfor anbefalede tidsrum. Brugeren er ansvarlig for at overholde de anbefalede opbevaringstider og -betingelser og for at sikre, at rekonstitutionen blev udført under aseptiske betingelser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart, farveløst, 20 ml hætteglas af type I-glas, forseget med en butylgummiprop og en aluminiumsforsegling med flip-off plasthætte, der indeholder 50 mg decitabin.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

### Anbefalet fremgangsmåde for sikker håndtering

Undgå, at huden kommer i kontakt med opløsningen - anvend beskyttelsehandsker. Standardprocedurer for håndtering af cytostatika skal følges.

### Rekonstitutionsmetode

Pulveret bør rekonstitueres under aseptiske betingelser med 10 ml vand til injektionsvæsker. Efter rekonstitution indeholder 1 ml ca. 5 mg decitabin med pH 6,7 til 7,3. Inden for 15 minutter efter rekonstitution skal opløsningen fortyndes yderligere med kold infusionsvæske (9 mg/ml [0,9 %] natriumchlorid injektionsvæske eller 5 % glukoseopløsning til injektion) til en endelig koncentration på 0,15 til 1,0 mg/ml. Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

Dacogen må ikke gives som infusion gennem samme intravenøse drop som andre lægemidler.

### Bortskaffelse

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/12/792/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 september 2012  
Dato for seneste fornyelse: 22 maj 2017

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

06/2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.