

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dacogen 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg decitabin.

Etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hver ml konsentrat 5 mg decitabin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 0,29 mmol natrium (E524).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til infusjonsvæske).

Hvitt til nesten hvitt frysetørket pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Dacogen er indisert til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert *de novo* eller sekundær akutt myeloid leukemi (AML), i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO) klassifisering, som ikke er kandidater for standard induksjonskjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering av Dacogen skal innledes under veiledning av lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutiske legemidler.

Dosering

Dacogen administreres i en dose på 20 mg/m² kroppsoverflate gitt som intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Dosen gjentas daglig i 5 påfølgende dager (dvs. totalt 5 doser per behandlingssyklus). Total døgndose skal ikke overskride 20 mg/m², og total dose per behandlingssyklus skal ikke overskride 100 mg/m². Hvis en dose glemmes skal behandlingen gjenopptas så snart som mulig. Syklusen bør gjentas hver 4. uke avhengig av pasientens kliniske respons og observert toksisitet. Det anbefales at pasientene behandles i minst 4 sykluser, men det kan ta mer enn 4 sykluser å oppnå komplett eller delvis remisjon. Behandlingen kan fortsettes så lenge pasienten viser respons, fortsetter å ha effekt eller har stabil sykdom, dvs. i fravær av klar progresjon.

Dersom pasientens hematologiske verdier (f.eks. trombocytall eller absolutt nøytrofiltall) etter 4 sykluser ikke har returnert til nivå tilsvarende før behandling, eller dersom sykdomsprogresjon oppstår (antall perifere blastceller øker eller antall blastceller i benmarg forverres), kan pasienten anses som en ikke-responder, og terapeutiske alternativer til Dacogen bør vurderes.

Premedisinering til forebygging av kvalme og oppkast er ikke rutinemessig anbefalt, men kan gis ved behov.

Behandling av benmargssuppresjon og tilhørende komplikasjoner

Benmargssuppresjon og bivirkninger relatert til benmargssuppresjon (trombocytopeni, anemi, nøytropeni og febril nøytropeni) er vanlig hos både behandlede og ubehandlede pasienter med AML. Komplikasjoner av benmargssuppresjon omfatter infeksjoner og blødninger. Behandlende lege kan velge å utsette behandlingen dersom pasienten får komplikasjoner relatert til benmargssuppresjon, som de beskrevet nedenfor:

- Febril nøytropeni (kroppstemperatur $\geq 38,5$ °C og absolutt nøytrofiltall < 1000 /mikrol)
- Aktiv virus-, bakterie- eller soppinfeksjon (dvs. som krever intravenøse antiinfektiva eller omfattende støttebehandling)
- Blødninger (blødninger gastrointestinalt, urogenittalt, pulmonalt med trombocytter $< 25\ 000$ /mikrol eller i sentralnervesystemet)

Behandling med Dacogen kan gjenopptas så snart slike tilstander er bedret eller stabilisert med adekvat behandling (antiinfektiva, transfusjoner eller vekstfaktorer).

I kliniske studier hadde ca. en tredjedel av pasientene som fikk Dacogen behov for en doseutsettelse. Dosereduksjon er ikke anbefalt.

Pediatrik populasjon

Dacogen skal ikke brukes hos barn med AML i alderen < 18 år, da effekt ikke har blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Nedsatt leverfunksjon

Studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke blitt utført. Behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke vurdert. Ved eventuell forverring av leverfunksjon bør pasienter overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt utført. Behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke vurdert (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Dacogen gis ved intravenøs infusjon. Sentralvenekateter er ikke nødvendig.

For instruksjoner om rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor decitabin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargssuppresjon

Benmargssuppresjon og komplikasjoner av benmargssuppresjon, inkludert infeksjoner og blødninger, som oppstår hos AML-pasienter kan forverres ved Dacogen-behandling. Pasienter har derfor økt risiko for alvorlige infeksjoner (som følge av ethvert patogen, som bakterier, sopp og virus), med potensielt fatalt utfall (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles omgående.

I kliniske studier hadde de fleste pasientene grad 3/4 av benmargssuppresjon ved baseline. Hos pasienter med grad 2 av benmargssuppresjon ved baseline, ble forverring sett hos de fleste pasientene og hyppigere enn hos pasienter med grad 1 eller 0 ved baseline. Benmargssuppresjon forårsaket av Dacogen er reversibel. Fullstendig blod- og trombocytelling bør foretas regelmessig, når det er klinisk indisert og før hver behandlingssyklus. Ved benmargssuppresjon eller tilhørende komplikasjoner kan behandling med Dacogen avbrytes og/eller støttetiltak iverksettes (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILS) (inkludert lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uten tegn på infeksjons etiologi er rapportert hos pasienter som har fått decitabin. Det bør foretas en grundig undersøkelse av pasienter med akutt forekommende eller uforklarlig forverring av lungesyntomer for å utelukke ILS. Dersom ILS bekreftes skal relevant behandling startes (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Det bør utvises forsiktighet dersom Dacogen gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter som får tegn eller symptomer på nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling og før hver behandlingssyklus, samt når det er klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt. Det bør utvises forsiktighet dersom Dacogen gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/minutt). Nyrefunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling og før hver behandlingssyklus, samt når det er klinisk indisert (se pkt. 4.2).

Hjertesykdom

Pasienter med tidligere alvorlig stuvningssvikt eller klinisk ustabil hjertesykdom ble ekskludert fra kliniske studier. Sikkerhet og effekt av Dacogen er derfor ikke fastslått hos disse pasientene. Tilfeller av kardiomyopati med hjertesvikt, i noen tilfeller reversibelt etter seponering av behandling, dosereduksjon eller korrigerende behandling, er rapportert etter markedsføring. Pasienter, spesielt de med hjertesykdom i anamnesen, skal overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt.

Differensieringssyndrom

Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert hos pasienter som har fått decitabin. Differensieringssyndrom kan være fatalt (se pkt. 4.8). Behandling med høydose intravenøse kortikosteroider og hemodynamisk overvåkning bør overveies ved første forekomst av symptomer eller tegn på differensieringssyndrom. Midlertidig seponering av Dacogen bør overveies inntil opphør av symptomer, og forsiktighet anbefales hvis behandlingen gjenopptas.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,5 mmol kalium per hetteglass. Etter rekonstituering og fortynning av den intravenøse infusjonsvæsken inneholder dette legemidlet mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) per dose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

Dette legemidlet inneholder 0,29 mmol (6,67 mg) natrium per hetteglass. Etter rekonstituering og fortynning av den intravenøse infusjonsvæsken inneholder dette legemidlet 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) natrium per dose (avhengig av hvilken infusjonsvæske som benyttes til fortynning). Dette tilsvarer 0,7-7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle kliniske interaksjonsstudier har blitt utført med decitabin.

Det kan oppstå en legemiddelinteraksjon med andre substanser som også aktiveres ved sekvensiell fosforlyring (via intracellulær fosfokinaseaktivitet) og/eller metaboliseres av enzymer involvert ved inaktivering av decitabin (f.eks. cytidindeaminase). Forsiktighet bør derfor utvises hvis disse virkestoffene kombineres med decitabin.

Samtidige legemidlers effekt på decitabin

Cytokrom (CYP) 450-medierte metabolske legemiddelinteraksjoner forventes ikke da metabolismen til decitabin ikke medieres av dette systemet, men av oksidativ deaminering.

Decitabins effekt på samtidige legemidler

Gitt den lave plasmaproteinbindingen (< 1 %) *in vitro* er det lite sannsynlig at decitabin vil fortrenge samtidige legemidler fra plasmaproteinbinding. Decitabin er vist å være en svak hemmer av P-gp-mediert transport *in vitro* og forventes derfor ikke å påvirke P-gp-mediert transport av samtidige legemidler (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Grunnet decitabin sitt genotoksiske potensiale (se pkt. 5.3) skal fertile kvinner bruke sikker prevensjon og unngå å bli gravide under behandling med Dacogen og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Menn bør bruke sikker prevensjon og frarådes å gjøre en kvinne gravid mens de får Dacogen, og i 3 måneder etter fullført behandling (se pkt. 5.3).

Bruk av decitabin sammen med hormonbaserte prevensjonsmidler er ikke undersøkt.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Dacogen hos gravide kvinner. Studier har vist at decitabin er teratogent hos rotter og mus (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen bør Dacogen ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Graviditetstest skal tas av alle fertile kvinner før oppstart av behandling. Dersom Dacogen brukes under graviditet, eller dersom en pasient som får dette legemidlet blir gravid, bør pasienten gjøres oppmerksom på mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om decitabin eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dacogen er kontraindisert ved amming, og derfor skal amming opphøre dersom behandling med dette legemidlet er nødvendig (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data hos mennesker på effekt av decitabin på fertilitet. I prekliniske dyrestudier påvirker decitabin fertilitet hos hanner og det er mutagent. På grunn av fare for infertilitet som følge av behandling med Dacogen, bør menn få rådgivning om oppbevaring av sæd og fertile kvinner bør få rådgivning om nedfrysing av egg før oppstart av behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dacogen har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de kan få bivirkninger som anemi ved behandling. Forsiktighet bør derfor tilrådes ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene (≥ 35 %) er feber, anemi og trombocytopeni.

De vanligste grad 3/4 bivirkningene (≥ 20 %) var pneumoni, trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni og anemi.

I kliniske studier fikk 30 % av pasientene behandlet med Dacogen og 25 % av pasientene behandlet i gruppen med sammenligningspreparat, bivirkninger med fatalt utfall under behandlingen eller innen 30 dager etter siste dose med studielegemiddel.

I behandlingsgruppen med Dacogen var det høyere forekomst av seponering som følge av bivirkninger hos kvinner enn hos menn (43 % mot 32 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos 293 AML-pasienter behandlet med Dacogen er oppsummert i tabell 1.

Følgende tabell gjenspeiler data fra kliniske AML-studier og erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er presentert etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger påvist med Dacogen

Organklasser	Frekvens (alle grader)	Bivirkning	Frekvens	
			Alle grader ^a (%)	Grad 3-4 ^a (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	pneumoni*	24	20
		urinveitsinfeksjon*	15	7
		alle andre infeksjoner (virus, bakterier, sopp) ^{*,b,c,d}	63	39
	Vanlige	septisk sjokk*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusitt	3	1
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Ikke kjent	differensieringssyndrom	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	febril nøytropeni*	34	32
		nøytropeni*	32	30
		trombocytopeni ^{*,e}	41	38
		anemi	38	31
		leukopeni	20	18
Mindre vanlige	pancytopeni*	< 1	< 1	
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	overfølsomhet, inkludert anafylaktisk reaksjon ^f	1	< 1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	hyperglykemi	13	3
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	hodepine	16	1
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	kardiomyopati	< 1	< 1
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	epistakse	14	2
	Ikke kjent	interstitiell lungesykdom	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	diaré	31	2
		oppkast	18	1
		kvalme	33	< 1
	Vanlige	stomatitt	7	1
Ikke kjent	enterokolitt, inkludert nøytrophen kolitt, tyflitt*	Ikke kjent	Ikke kjent	
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	leverfunksjonsforstyrrelser	11	3
	Vanlige	hyperbilirubinemi ^g	5	< 1
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom)	< 1	NA
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	feber	48	9

-
- ^a Bivirkningsgrad (Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade).
- ^b Unntatt pneumoni, urinveisinfeksjon, sepsis, septisk sjokk og sinusitt.
- ^c Hyppigst rapporterte "andre infeksjoner" i DACO-016 studien var: oral herpes, oral candidiasis, faryngitt, øvre luftveisinfeksjon, cellulitt, bronkitt, nasofaryngitt.
- ^d Inkludert infeksjøs enterokolitt.
- ^e Inkludert blødninger forbundet med trombocytopeni, samt fatale tilfeller.
- ^f Inkludert foretrukket betegnelse overfølsomhet, legemiddeloverfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk, anafylaktoid reaksjon, anafylaktoid sjokk.
- ^g I kliniske studier ved AML og myelodysplastisk syndrom (MDS) var rapporteringsfrekvensen for hyperbilirubinemi 11% for all grader og 2% for grad 3-4.
- * Inkludert hendelser med fatalt utfall.
- NA = Ikke relevant

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske bivirkninger

De vanligst rapporterte hematologiske bivirkningene forbundet med Dacogen-behandling omfattet febril nøytropeni, trombocytopeni, nøytropeni, anemi og leukopeni.

Alvorlige blødningsrelaterte bivirkninger, hvorav noen med fatalt utfall som blødninger i sentralnervesystemet (2 %) og gastrointestinale blødninger (2 %), i forbindelse med alvorlig trombocytopeni ble rapportert hos pasienter som fikk decitabin.

Hematologiske bivirkninger bør håndteres ved rutinemessige fullstendige blodtelling og tidlig bruk av støttebehandling ved behov. Støttebehandling omfatter bruk av profylaktiske antibiotika og/eller vekstfaktorstøtte (f.eks. G-CSF) mot nøytropeni og transfusjoner mot anemi eller trombocytopeni i samsvar med institusjonens retningslinjer. Vedrørende situasjoner hvor administrasjon av decitabin bør utsettes, se pkt. 4.2.

Infeksiøse og parasittære bivirkninger

Alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger, med potensielt fatalt utfall, som septisk sjokk, sepsis og pneumoni og andre infeksjoner (virus, bakterier, sopp), ble rapportert hos pasienter som fikk decitabin.

Gastrointestinale sykdommer

Forekomst av enterokolitt, inkludert nøytrophen kolitt og tyflitt har blitt rapportert ved behandling med decitabin. Enterokolitt kan medføre sepsiskompikasjoner og kan være forbundet med fatalt utfall.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkludert lungeinfiltrater, organiserende pneumoni og lungefibrose) uten tegn på infeksjøs etiologi er rapportert hos pasienter som har fått decitabin.

Differensieringssyndrom

Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert hos pasienter som har fått decitabin. Differensieringssyndrom kan være fatalt, og symptomer og kliniske funn omfatter respirasjonsbesvær, lungeinfiltrater, feber, utslett, lungeødem, perifert ødem, rask vektøkning, pleuraeffusjon, perikardeffusjon, hypotensjon og nyredysfunksjon. Differensieringssyndrom kan forekomme med og uten samtidig leukocytose. Kapillærlekkasjesyndrom og koagulopati kan også forekomme (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen hos pediatrike pasienter er basert på begrensede sikkerhetsdata fra en fase I/II-studie for evaluering av farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av Dacogen hos pediatrike pasienter (i alderen 1 til 14 år) med residiverende eller refraktær AML (n = 17) (se pkt. 5.1). Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i denne pediatrike studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen direkte erfaring med overdosering hos mennesker og intet spesifikt antidot. Tidlige kliniske studiedata i publisert litteratur har imidlertid rapportert økt benmargssuppresjon, inkludert langvarig nøythropeni og trombocytopeni, ved doser over 20 ganger gjeldende terapeutisk dose. Det er sannsynlig at toksisitet manifesteres som forverring av bivirkninger, hovedsakelig benmargssuppresjon. Behandling av overdosering bør være støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01B C08

Virkningsmekanisme

Decitabin (5-aza-2'-deoksytydin) er en cytidindeoksynukleosidanalogue som selektivt hemmer DNA-metyltransferaser i lave doser, noe som gir genpromoterhypometylering som kan medføre reaktivering av tumorsuppressorgener, induksjon av celledifferensiering eller cellealdning etterfulgt av programmert celledød.

Klinisk erfaring

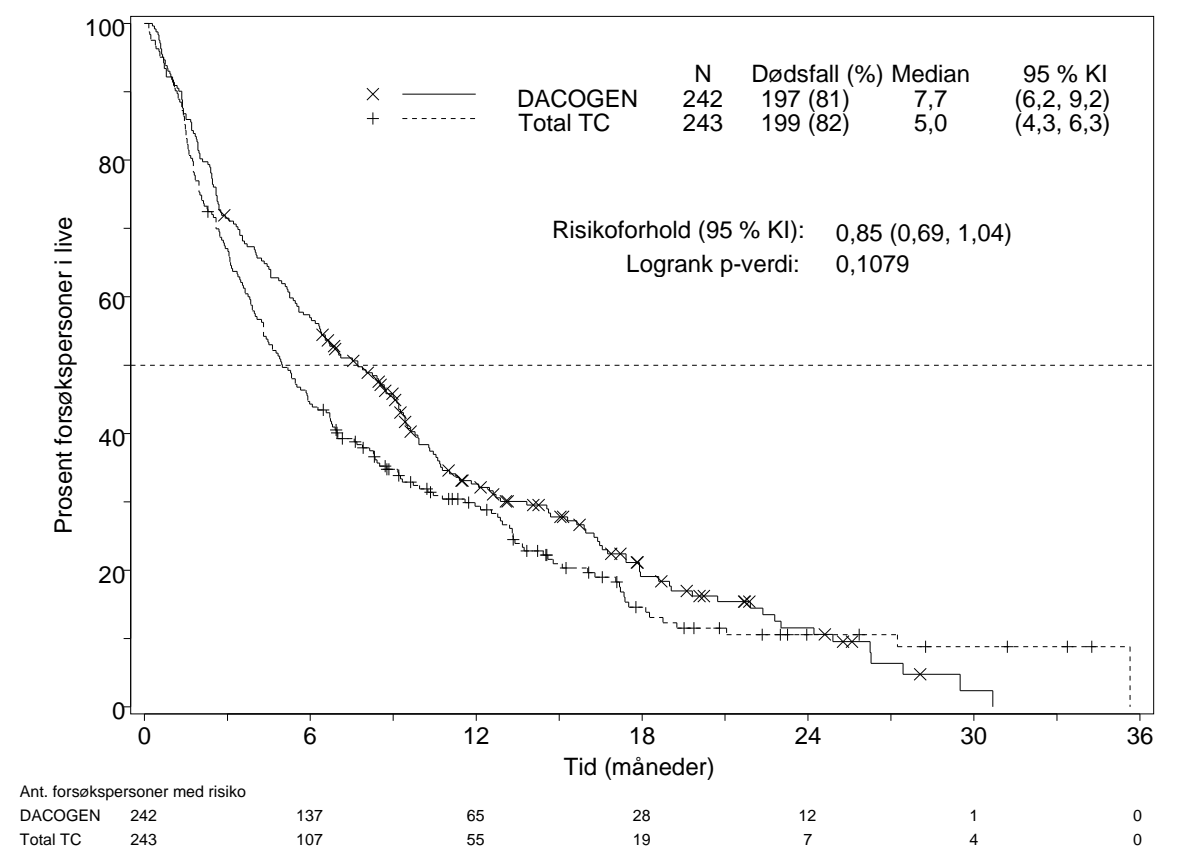
Bruk av Dacogen ble undersøkt i en åpen, randomisert, multisenter fase III-studie (DACO-016) med forsøkspersoner med nydiagnostisert *de novo* eller sekundær AML i henhold til WHO-klassifisering. Dacogen (n = 242) ble sammenlignet med behandlingsalternativet (treatment choice) (TC, n = 243) som besto av pasientens valg med legens råd om støttebehandling alene (n = 28, 11,5%) eller 20 mg/m² cytarabin subkutant én gang daglig i 10 påfølgende dager gjentatt hver 4. uke (n = 215, 88,5%). Dacogen ble gitt som en 1 times intravenøs infusjon på 20 mg/m² én gang daglig i 5 påfølgende dager gjentatt hver 4. uke.

Forsøkspersoner som ble vurdert som kandidater for standard induksjonskjemoterapi ble ikke inkludert i studien, som vist ved følgende baselinekarakteristika. Median alder for "intent-to-treat" (ITT)-populasjonen var 73 år (64 til 91 år). Trettiseks prosent (36%) av forsøkspersonene hadde cytogenetikk med lav risiko ved baseline. Resten av forsøkspersonene hadde cytogenetikk med middels risiko. Pasienter med gunstig cytogenetikk ble ikke inkludert i studien. Tjuefem prosent (25%) av forsøkspersonene hadde ECOG-status ≥ 2 . Åttien prosent (81%) av forsøkspersonene hadde signifikant komorbiditet (f.eks. infeksjon, nedsatt hjertefunksjon, nedsatt lungefunksjon). Antall pasienter behandlet med Dacogen etter rase var hvite 209 (86,4 %) og asiatiske 33 (13,6 %).

Studiens primære endepunkt var totaloverlevelse. Sekundært endepunkt var komplett remisjonsgrad vurdert av en uavhengig ekspertgruppe. Progresjonsfri overlevelse og hendelsesfri overlevelse var tertiære endepunkter.

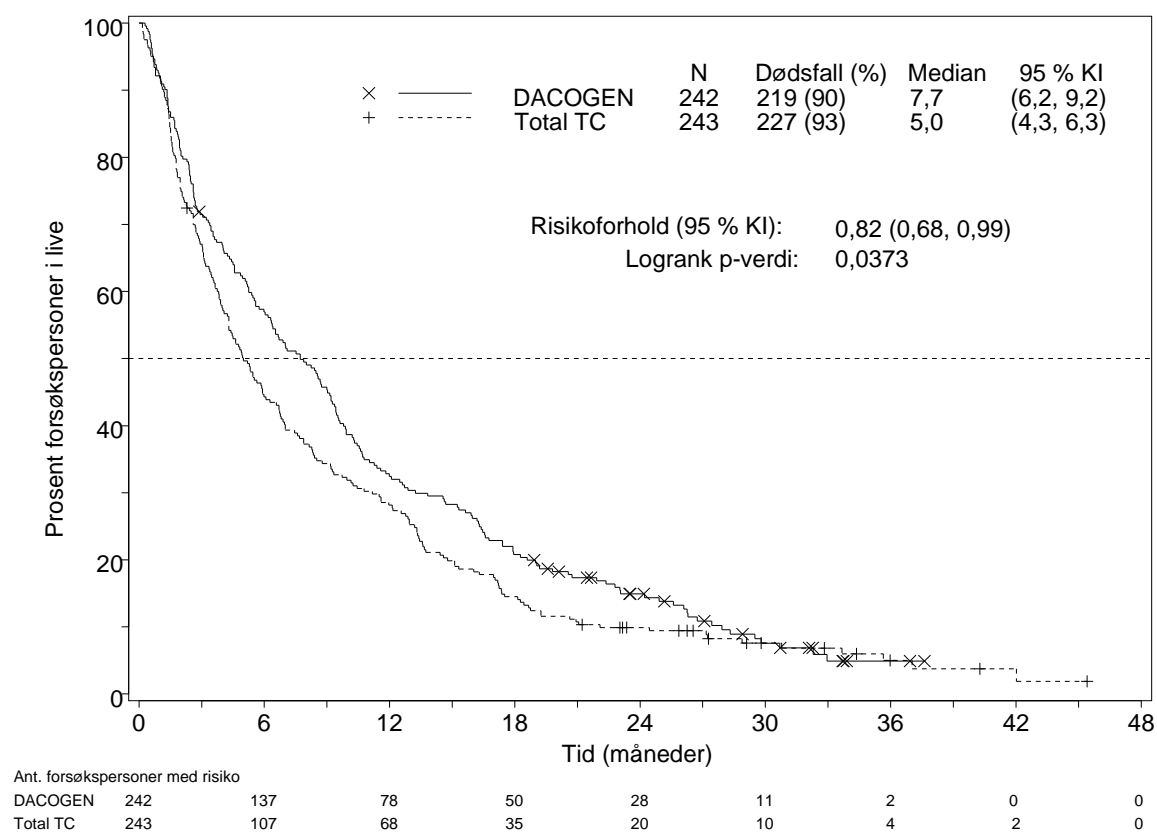
Median totaloverlevelse i ITT-populasjonen var 7,7 måneder hos forsøkspersoner behandlet med Dacogen sammenlignet med 5,0 måneder hos forsøkspersoner i TC-gruppen (risikoforhold 0,85, 95 % KI: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men det var en tendens mot bedret overlevelse med 15 % risikoreduksjon for dødsfall hos forsøkspersoner i Dacogen-gruppen (figur 1). Ved å utelukke pasienter med potensiell sykdomsmodifiserende påfølgende behandling (dvs. induksjonskjemoterapi eller hypometylerende midler), viste analysen av totaloverlevelse 20% reduksjon i dødsrisiko for forsøkspersoner i Dacogen-gruppen [HR = 0,80, (95% KI: 0,64, 0,99), p = 0,0437].

Figur 1. Totaloverlevelse (ITT-populasjon)



I en analyse med ytterligere 1 års modne overlevelsesdata viste effekten av Dacogen på totaloverlevelse en klinisk bedring sammenlignet med TC-gruppen (7,7 måneder mot 5,0 måneder, risikoforhold = 0,82, 95% KI: 0,68, 0,99, nominell p-verdi = 0,0373, figur 2).

Figur 2. Analyse av modne totaloverlevelsedata (ITT-populasjon)



Basert på den første analysen av ITT-populasjonen ble det oppnådd en statistisk signifikant forskjell i komplett remisjonsgrad (CR + CRp) i favør av forsøkspersoner i Dacogen-gruppen, 17,8% (43/242) sammenlignet med TC-gruppen, 7,8 % (19/243), behandlingsforskjell 9,9% (95% KI: 4,07, 15,83), $p = 0,0011$. Median tid til beste respons og median varighet av beste respons hos pasienter som oppnådde CR eller CRp var henholdsvis 4,3 måneder og 8,3 måneder. Progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre hos forsøkspersoner i Dacogen-gruppen, 3,7 måneder (95 % KI: 2,7, 4,6) sammenlignet med forsøkspersoner i TC-gruppen, 2,1 måneder (95% KI: 1,9, 3,1), risikoforhold 0,75 (95% KI: 0,62, 0,91), $p = 0,0031$. Resultatene samt andre endepunkter er vist i tabell 2.

Tabell 2: Andre effektendepunkter fra studien DACO-016 (ITT-populasjon)

Utfall	Dacogen n = 242	TC (kombinert gruppe) n = 243	p-verdi
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 = komplett remisjon; CRp = komplett remisjon med ufullstendig trombocytremisjon, EFS = hendelsesfri overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse OR = oddsforhold, HR = risikoforhold

- = Ikke evaluerbar

^a Rapportert som median måneder

^b 95 % konfidensintervall

Totaloverlevelse og komplett remisjonsgrad i forhåndsdefinerte sykdomsrelaterte undergrupper (dvs. cytogenetisk risiko, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score, alder, AML-type og antall blastceller i benmarg ved baseline) samsvarte med resultatene for den samlede studiepopulasjonen.

Bruk av Dacogen som første behandling ble også undersøkt i en åpen fase II-studie (DACO-017) med én behandlingsgruppe med 55 forsøkspersoner > 60 år med AML i henhold til WHO-klassifisering. Primært endepunkt var grad av komplett remisjon (CR) vurdert av en uavhengig ekspertgruppe. Studiens sekundære endepunkt var totaloverlevelse. Dacogen ble gitt som en 1 times intravenøs infusjon på 20 mg/m² én gang daglig i 5 påfølgende dager gjentatt hver 4. uke. I ITT-analysen ble det observert en CR-grad på 23,6 % (95 % KI: 13,2, 37) hos 13/55 forsøkspersoner behandlet med Dacogen. Median tid til CR var 4,1 måneder, og median varighet av CR var 18,2 måneder. Median totaloverlevelse i ITT-populasjonen var 7,6 måneder (95 % KI: 5,7, 11,5).

Effekt og sikkerhet av Dacogen er ikke undersøkt hos pasienter med akutt promyelocytisk leukemi eller CNS-leukemi.

Pediatrik populasjon

En fase I/II, åpen multisenterstudie evaluerte sikkerhet og effekt av Dacogen ved sekvensiell administrasjon av cytarabin hos barn i alderen 1 måned til < 18 år med residiverende eller refraktær AML. Totalt 17 forsøkspersoner ble inkludert i denne studien og fikk behandling med Dacogen 20 mg/m², hvorav 9 forsøkspersoner fikk cytarabin 1 g/m² og 8 forsøkspersoner fikk maksimal tolererbare dose av cytarabin på 2 g/m². Alle forsøkspersonene seponerte studiebehandlingen. Årsakene til seponering av behandlingen omfattet sykdomsprogresjon (12 [70,6 %] forsøkspersoner), forsøkspersoner som skulle få transplantasjon (3 [17,6 %]), utprøvers valg (1 [5,9 %]) og "annet" (1 [5,9 %]). Rapporterte bivirkninger var sammenfallende med den kjente sikkerhetsprofilen til Dacogen hos voksne (se pkt. 4.8). Basert på disse negative resultatene skal Dacogen ikke brukes hos barn med AML i alderen < 18 år, da effekt ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Populasjonsfarmakokinetiske (PK) parametre for decitabin var basert på sammenslåtte data fra 3 kliniske studier med 5-dagersregime gitt til 45 pasienter med AML eller myelodysplastisk syndrom (MDS). I hver studie ble PK til decitabin vurdert på den femte dagen i første behandlingscyklus.

Distribusjon

Farmakokinetikken (PK) til decitabin etter intravenøs administrering som en 1 times infusjon ble beskrevet ved en lineær tokompartimentmodell, kjennetegnet ved rask eliminering fra det sentrale

kompartment og relativt langsom distribusjon fra det perifere kompartment. PK-parametre for decitabin hos en gjennomsnittlig pasient (vekt 70 kg/kroppsoverflate 1,73 m²) er presentert i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Sammenndrag av populasjons PK-analyse for en gjennomsnittlig pasient som får daglige 1 times infusjoner av Dacogen 20 mg/m² over 5 dager hver 4. uke

Parameter ^a	Anslått verdi	95 % KI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 – 129
AUC _{cum} (ng.time/ml)	580	480 – 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/time)	298	249 – 359

^a Totaldose per syklus var 100 mg/m²

Decitabin viser lineær PK og etter intravenøs infusjon oppnås steady-state-konsentrasjon innen 0,5 timer. Basert på modellsimulering var PK-parametrene uavhengige av tid (dvs. endret seg ikke fra syklus til syklus), og det ble ikke observert akkumulering med dette doseringsregimet. Plasmaproteinbindingen til decitabin er ubetydelig (< 1%). Decitabins Vd_{ss} hos kreftpasienter er stort og indikerer distribusjon til perifere vev. Det var ingen holdepunkter for sammenheng med alder, kreatininclearance, totalbilirubin eller sykdom.

Biotransformasjon

Intracellulært aktiveres decitabin ved sekvensiell fosforylering via fosfokinaseaktivitet til korresponderende trifosfat som inkorporeres av DNA-polymerase. *In vitro* metabolisedata og resultater fra en massebalansestudie hos mennesker indikerer at cytokrom P450-systemet ikke er involvert i metabolismen av decitabin. Hovedmetabolismeveien er sannsynligvis deaminering ved cytidindeaminase i lever, nyrer, tarmepitel og blod. Resultater fra massebalansestudien viste at uendret decitabin i plasma representerte ca. 2,4 % av total radioaktivitet i plasma. Sirkulerende hovedmetabolitter antas ikke å være farmakologisk aktive. Nærvær av disse metabolittene i urin sammen med høy totalclearance og lav urinutskillelse av uendret decitabin i urin (~4 % av dosen), indikerer at decitabin har betydelig *in vivo*-metabolisme. *In vitro*-studier viser at decitabin ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene i større grad enn 20 ganger observert maksimal terapeutisk plasmakonsentrasjon (C_{max}). CYP-medierte metabolske legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke, og det er lite sannsynlig at decitabin vil interagere med legemidler som metaboliseres via disse systemene. I tillegg viser *in vitro*-data at decitabin i liten grad er et P-gp-substrat.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance etter intravenøs administrering til kreftpasienter var > 200 l/time med moderat interindividuell variasjon (variasjonskoeffisienten [CV] var ca. 50 %). Utskillelse av uendret legemiddel synes å spille en mindre vesentlig rolle ved eliminering av decitabin.

Resultater fra en massebalansestudie med radioaktivt ¹⁴C-decitabin hos kreftpasienter viste at 90 % av en gitt decitabindose (4 % uendret legemiddel) utskilles i urin.

Ytterligere informasjon for spesielle populasjoner

Effekter av nedsatt nyre- eller leverfunksjon, kjønn, alder og rase på farmakokinetikken til decitabin er ikke formelt undersøkt. Informasjon om spesielle populasjoner kommer fra farmakokinetiske data fra de 3 tidligere nevnte studiene og fra en fase I-studie med MDS-pasienter (N = 14; 15 mg/m² x 3 timer hver 8. time x 3 dager).

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at farmakokinetikken til decitabin ikke er avhengig av alder (40 til 87 år, median 70 år).

Pediatrik populasjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av decitabin har vist at etter korrigering for kroppsstørrelse, er det ingen forskjell i de farmakokinetiske parameterene til decitabin mellom pediatrike AML-pasienter og voksne med AML eller MDS.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av decitabin viste ingen klinisk relevant forskjell mellom menn og kvinner.

Rase

De fleste undersøkte pasientene var kaukasiske. Populasjonsfarmakokinetiske analyser av decitabin indikerte imidlertid at rase ikke hadde noen tilsynelatende effekt på decitabineksponeringen.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken (PK) til decitabin er ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Resultater fra en massebalansestudie hos mennesker og *in vitro*-eksperimenter nevnt ovenfor indikerte at det er lite sannsynlig at CYP-enzymene er involvert i metabolismen av decitabin. I tillegg indikerte begrensede data fra populasjons PK-analyser ingen signifikant sammenheng mellom PK-parametre og konsentrasjon av totalbilirubin til tross for stor variasjon i totalbilirubinnivået. Det er derfor lite sannsynlig at decitabineksponeringen er endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken (PK) til decitabin er ikke formelt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Populasjons PK-analyser av begrensede decitabindata indikerer ingen signifikant sammenheng mellom PK-parametre og normalisert kreatininclearance, en nyrefunksjonsindikator. Det er derfor lite sannsynlig at decitabineksponeringen er endret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført formelle karsinogenitetsstudier med decitabin. Litteraturen gir holdepunkter for at decitabin har karsinogent potensiale. Tilgjengelige data fra *in vitro*- og *in vivo*-studier gir tilstrekkelige holdepunkter for at decitabin har gentoksisk potensiale. Data fra litteraturen indikerer også at decitabin har bivirkninger på alle aspekter av reproduksjonssyklusen, inkludert fertilitet, embryo/føtal utvikling og postnatal utvikling. Toksistetester ved gjentatt dosering i flere sykluser hos rotter og kaniner indikerte at primær toksisitet var benmargssuppresjon, inkludert effekter på benmarg som var reversible ved seponering av behandling. Gastrointestinal toksisitet ble også observert samt testikkelatrofi hos hanner, som ikke ble reversert i løpet av de planlagte hvileperiodene. Administrering av decitabin til nyfødte/unge rotter viste en sammenlignbar generell toksisitetsprofil som hos eldre rotter. Nevroatferdsmessig utvikling og reproduksjonskapasitet var upåvirket når neonatale/unge rotter ble behandlet med dosenivåer som induserte myelosuppresjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kaliumdihydrogenfosfat (E340)
Natriumhydroksid (E524)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning

Innen 15 minutter etter rekonstituering skal konsentratet (i 10 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker) fortynnes med kald (2 °C - 8 °C) infusjonsvæske. Den fortynnede oppløsningen til intravenøs infusjon kan oppbevares ved 2 °C - 8 °C i inntil 3 timer, etterfulgt av inntil 1 time i romtemperatur (20 °C - 25 °C) før bruk.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes innen den tiden som er anbefalt ovenfor. Bruker er ansvarlig for å følge anbefalt oppbevaringstid og -betingelser og sikre at rekonstituering er utført under aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av klart fargeløst type I-glass, forseglet med en butylgummipropp og en aluminiumsforsegling med vippelukk av plast, inneholdende 50 mg decitabin.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Anbefalinger for sikker håndtering

Hudkontakt med oppløsningen bør unngås, og det skal brukes beskytteshansker. Standardprosedyrer for håndtering av cytotoksiske legemidler skal følges.

Rekonstitueringsprosedyre

Pulveret skal rekonstitueres aseptisk med 10 ml vann til injeksjonsvæsker. Etter rekonstituering inneholder hver ml ca. 5 mg decitabin med pH 6,7 til 7,3. Innen 15 minutter etter rekonstituering skal oppløsningen fortynnes med kald infusjonsvæske (natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5% injeksjonsvæske, oppløsning) til en endelig legemiddelkonsentrasjon på 0,15 til 1,0 mg/ml. For holdbarhet og oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

Dacogen skal ikke infunderes gjennom samme intravenøse tilgang/slange som andre legemidler.

Destruksjon

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/792/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2012

Dato for siste fornyelse: 22. mai 2017

10. OPPDATERINGSDATO

06/2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.