1. NÁZOV LIEKU

Dacogen 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka s práškom na prípravu infúzneho koncentrátu obsahuje 50 mg decitabínu.

Po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg decitabínu.

Pomocné látky so známym účinkom
Jedna liekovka obsahuje 0,29 mmol sodíka (E524).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu (prášok na infúziu).

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dacogen je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s novo diagnostikovanou *de novo* alebo sekundárnou akútnou myeloidnou leukémiou (AML), podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO), ktorí nie sú vhodní na štandardnú indukčnú chemoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie lieku Dacogen sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním chemoterapeutických liekov.

Dávkovanie
V jednom liečebnom cykle sa Dacogen podáva v dávke 20 mg/m^2 povrchu tela intravenóznou infúziou trvajúcou viac ako 1 hodinu denne opakovanou denne 5 dní za sebou (tzn. spolu 5 dávok na jeden liečebný cyklus). Celková denná dávka nesmie prekročiť 20 mg/m^2 a celková dávka na jeden liečebný cyklus nesmie prekročiť 100 mg/m^2. Ak sa dávka vynechá, liečbu treba čím skôr znovu začať. Cyklus sa má opakovať každé 4 týždne v závislosti od klinickej odpovede pacienta a pozorovanej toxicity. Odporúča sa, aby boli pacienti liečení aspoň 4 cyklami; kompletná alebo čiastočná remisia však môže nastať po viac ako 4 cykloch. Liečba môže pokračovať, kým pacient na ňu odpovedá, má z nej naďalej prínos, alebo sa ochorenie stabilizovalo, tzn. v prípade chýbajúcej zrejmej progresie.

Ak sa po 4 cykloch hematologické hodnoty pacienta (napr. počet trombocytov alebo absolútny počet neutrofilov) nevrátili na úroveň pred liečbou alebo ak ochorenie progreduje (počet periférnych blastov sa zvyšuje alebo sa zhoršuje počet blastov v kostnej dreni), treba zvážiť, či pacient nie je non-respondér a tiež zvážiť alternatívne možnosti liečby k lieku Dacogen.

Premedikácia na prevenciu nauzei a vracania sa bežne neodporúča, má sa však podať, ak je to potrebné.

Zvládnutie myelosupresie a súvisiacich komplikácií
Myelosupresia a nežiaduce účinky súvisiace s myelosupresiou (trombocytopénia, anémia, neutropénia a febrilná neutropénia) sú časté tak u liečených ako aj u neliečených pacientov s AML. Komplikácie myelosupresie zahŕňajú infekcie a krvácanie. Podľa uváženia ošetrujúceho lekára možno liečbu oddialiť, ak sa u pacienta vyskytnú komplikácie súvisiace s myelosupresiou, ako napríklad nižšie uvedené:

- Febrilná neutropénia (horúčka ≥ 38,5 °C a absolútny počet neutrofilov < 1 000/µl)
- Aktívna vírusová, bakteriálna alebo plesňová infekcia (t. j. vyžadujúca intravenózne antiinfektíva alebo zvýšenú podpornú starostlivosť)
- Krvácanie (gastrointestinálne, genito-urinárne, pulmonálne s počtom trombocytov < 25 000/µl alebo krvácanie centrálneho nervového systému)

V liečbe s Dacogenom možno pokračovať po zlepšení alebo stabilizovaní týchto stavov primeranou liečbou (liečba antiinfektívami, transfúzie alebo rastové faktory).

V klinických štúdiách sa približne u jednej tretiny pacientov liečených Dacogenom vyžadovalo oddialenie dávky. Zníženie dávky sa neodporúča.

Pediatrická populácia
Dacogen sa nemá používať u detí s AML vo veku < 18 rokov, pretože jeho účinnosť nebola stanovená. Aktuálne dostupné údaje sú popísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie pečene
Nevykonali sa štúdie s pacientmi s poruchou funkcie pečene. Potreba úpravy dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene sa nehodnotila. Ak sa hepatálne funkcie zhoršia, pacientov treba starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Nevykonali sa štúdie s pacientmi s poruchou funkcie obličiek. Potreba úpravy dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nehodnotila (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podania
Dacogen sa podáva intravenóznou infúziou. Centrálny venózny katéter nie je potrebný.
Pre návod na rekonštitúciu a zriedenie lieku pred podaním pozrite časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na decitabín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myelosupresia
Myelosupresia a komplikácie myelosupresie vrátane infekcií a krvácania, ktoré sa vyskytujú u pacientov s AML, sa počas liečby Dacogenom môžu zhoršiť. Preto u pacientov existuje zvýšené riziko závažných infekcií (z dôvodu ktoréhokoľvek patogénu ako napríklad bakteriálneho, plesňového alebo vírusového), s potenciálne smrteľnými následkami (pozri časť 4.8). U pacientov treba sledovať prejavy a príznaky infekcie a ihneď ich liečiť.

V klinických štúdiách mala väčšina pacientov východiskovú myelosupresiu stupňa 3/4. U väčšiny pacientov, ktorí mali východiskové abnormality 2. stupňa, sa pozorovalo zhoršenie myelosupresie a bolo častejšie ako u pacientov s východiskovými abnormalitami stupňa 1 alebo 0. Myelosupresia spôsobená Dacogenom je reverzibilná. Je potrebné pravidelne robiť kompletné vyšetrenia krvi a trombocytov, tak ako to vyžaduje klinická prax a pred každým liečebným cyklom. Ak sa zaznamená

myelosupresia alebo jej komplikácie, liečba Dacogenom sa môže prerušiť a/alebo sa môže začať s podpornými opatreniami (pozri časti 4.2 a 4.8).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Prípady intersticiálnej pľúcnej choroby (ILD z angl. Interstitial Lung Disease) (vrátane pľúcnych infiltrátov, organizujúcej pneumónie a pľúcnej fibrózy) bez prejavov infekčnej etiológie boli hlásené u pacientov užívajúcich decitabín. Aby sa vylúčila ILD, má sa vykonať starostlivé posúdenie pacientov s akútnym začiatkom alebo neobjasneným zhoršením pľúcnych príznakov. Ak sa potvrdí ILD, má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene
Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene sa nestanovilo. Dacogen sa má podávať pacientom s poruchou funkcie pečene alebo pacientom, u ktorých sa objavili prejavy alebo príznaky poruchy funkcie pečene so zvýšenou opatrnosťou. Pred začatím liečby a pred začatím každého liečebného cyklu sa má vyšetriť funkcia pečene podľa klinickej indikácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neskúmalo. Dacogen sa má podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] < 30 ml/min). Pred začatím liečby a pred začatím každého liečebného cyklu sa má vyšetriť funkcia obličiek podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.2).

Ochorenie srdca
Pacienti so závažným kongestívnym zlyhaním srdca alebo klinicky nestabilným ochorením srdca v anamnéze boli vylúčení z klinických štúdií, a preto nebola u týchto pacientov stanovená bezpečnosť a účinnosť Dacogenu. Počas sledovania po uvedení na trh boli hlásené prípady kardiomyopatie so srdcovou dekompenzáciou, v niektorých prípadoch reverzibilné po ukončení liečby, znížení dávky alebo nápravnej liečbe. Pacienti, najmä s anamnézou ochorenia srdca, majú byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov zlyhania srdca.

Diferenciačný syndróm
U pacientov používajúcich decitabín boli hlásené prípady diferenciačného syndrómu (tiež známy ako syndróm kyseliny retinovej). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný (pozri časť 4.8). Pri prvom objavení sa príznakov alebo prejavov naznačujúcich diferenciačný syndróm sa má zvážiť liečba vysokými dávkami i.v. kortikosteroidov a hemodynamické sledovanie. Dočasné prerušenie liečby Dacogenom sa má zvážiť až do vymiznutia príznakov. Ak sa liečba obnoví, odporúča sa opatrnosť.

Pomocné látky
Tento liek obsahuje 0,5 mmol draslíka v jednej liekovke. Po rekonštitúcii a zriedení roztoku na intravenóznu infúziu tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.
Tento liek obsahuje 0,29 mmol (6,67 mg) sodíka v jednej liekovke. Po rekonštitúcii a zriedení roztoku na intravenóznu infúziu tento liek obsahuje 13,8 mg – 138 mg (0,6 – 6 mmol) sodíka v dávke (v závislosti od infúzneho roztoku použitého na zriedenie), čo zodpovedá 0,7 – 7% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonali sa žiadne oficiálne klinické interakčné štúdie s decitabínom.
Existuje možnosť liekových interakcií s inými látkami, ktoré sú tiež aktivované sekvenčnou fosforyláciou (prostredníctvom intracelulárnej činnosti fosfokinázy) a/alebo metabolizované enzýmami zapojenými do inaktivácie decitabínu (napr. cytidín deamináza). Z toho dôvodu je potrebná opatrnosť, ak sa tieto účinné látky podávajú spolu s decitabínom.

Vplyv súbežne podávaných liekov na decitabín
Neočakávajú sa metabolické liekové interakcie sprostredkované cytochrómom (CYP) 450, pretože metabolizmus decitabínu nie je sprostredkovaný týmto systémom, ale oxidačnou deamináciou.

Vplyv decitabínu na súbežne podávané lieky
Vzhľadom na nízku viazanosť na plazmatické proteíny (< 1%) *in vitro*, je málo pravdepodobné, že by decitabín nahradil viazanie súbežne podaných liekov na plazmatické proteíny. Ukázalo sa, že decitabín je slabý inhibítor transportu sprostredkovaného P-gp *in vitro*, a preto sa rovnako neočakáva, že bude ovplyvňovať transport sprostredkovaný P-gp u súbežne podávaných liekov (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Vzhľadom na genotoxický potenciál decitabínu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu a zabrániť otehotneniu počas liečby Dacogenom a 6 mesiacov po dokončení liečby. Muži majú používať účinnú antikoncepciu a nesmú splodiť dieťa počas liečby Dacogenom a 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 5.3).

Použitie decitabínu s hormonálnou antikoncepciou sa nesledovalo.

Gravidita
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Dacogenu u gravidných žien. Štúdie preukázali, že decitabín je teratogénny u potkanov a myší (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a spôsobu účinku, sa Dacogen nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby sa má u všetkých žien vo fertilnom veku urobiť tehotenský test. Ak sa Dacogen používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, treba ju informovať o možnom riziku pre plod.

Dojčenie
Nie je známe, či sa decitabín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dacogen je kontraindikovaný počas dojčenia; preto, ak je potrebná liečba s týmto liekom, dojčenie treba ukončiť (pozri časť 4.3).

Fertilita
Nie sú k dispozícii údaje o vplyve decitabínu na fertilitu u ľudí. V preklinických štúdiách na zvieratách mení decitabín fertilitu samcov a je mutagénny. Vzhľadom na možnú neplodnosť, ako dôsledok liečby Dacogenom, sa pred začatím liečby môžu muži poradiť ohľadom konzervácie spermií a pacientky vo fertilnom veku môžu vyhľadať radu ohľadom konzervácie oocytov hlbokým zmrazením.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dacogen má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, že počas liečby môžu zaznamenať nežiaduce účinky, ako anémia. Z toho dôvodu sa pri vedení vozidiel a obsluhe strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (≥ 35%) sú pyrexia, anémia a trombocytopénia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek 3./4. stupňa (≥ 20%) zahŕňali pneumóniu, trombocytopéniu, neutropéniu, febrilnú neutropéniu a anémiu.

V klinických štúdiách, 30% pacientov liečených Dacogenom a 25% pacientov liečených v ramene s porovnávaným liekom malo nežiaduci účinok končiaci úmrtím počas liečby alebo do 30 dní po poslednej dávke sledovaného lieku.

V skupine liečenej Dacogenom bola vyššia incidencia prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u žien v porovnaní s mužmi (43% verzus 32%).

Nežiaduce reakcie na liek v tabuľkách
Nežiaduce reakcie na liek hlásené u 293 pacientov s AML liečených Dacogenom sú zhrnuté v Tabuľke 1. Nasledujúca tabuľka zobrazuje údaje z klinických štúdií s AML a z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa kategórií frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých kategórií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek pozorované s liekom Dacogen

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne)	Nežiaduca reakcia na liek	Frekvencia	
			Všetky stupne[a] (%)	Stupne 3-4[a] (%)
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	pneumónia*	24	20
		infekcia močových ciest*	15	7
		všetky ostatné infekcie (vírusové, bakteriálne, plesňové)*,b, c, d	63	39
	Časté	septický šok*	6	4
		sepsa*	9	8
		sínusitída	3	1
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	diferenciačný syndróm	neznáme	neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	febrilná neutropénia*	34	32
		neutropénia*	32	30
		trombocytopénia*, e	41	38
		anémia	38	31
		leukopénia	20	18
	Menej časté	pancytopénia*	< 1	< 1
Poruchy imunitného systému	Časté	hypersenzitivita vrátane anafylaktickej reakcie[f]	1	< 1
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	hyperglykémia	13	3
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy	16	1
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	kardiomyopatia	< 1	< 1
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	epistaxa	14	2
	Neznáme	intersticiálna pľúcna choroba	neznáme	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	diarea	31	2
		vracanie	18	1
		nauzea	33	< 1
	Časté	stomatitída	7	1
	Neznáme	enterokolitída, vrátane neutropenickej kolitídy, zápal slepého čreva*	neznáme	neznáme

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	abnormálna funkcia pečene	11	3
	Časté	hyperbilirubinémia[g]	5	< 1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm)	< 1	NA
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	pyrexia	48	9

[a] Stupeň nežiaducich účinkov podľa Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria.
[b] S výnimkou pneumónie, infekcie močových ciest, sepsy, septického šoku a sínusitídy.
[c] Najčastejšie hlásené „ostatné infekcie" v štúdii DACO-016 boli: herpes úst, orálna kandidóza, faryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, celulitída, bronchitída, nazofaryngitída.
[d] Vrátane infekčnej enterokolitídy.
[e] Vrátane krvácania súvisiaceho s trombocytopéniou, vrátane prípadov úmrtia.
[f] Vrátane uprednostňovaných pojmov hypersenzitivita, lieková hypersenzitivita, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok, anafylaktoidná reakcia, anafylaktoidný šok.
[g] V klinických štúdiách s AML a myelodysplastickým syndrómom (MDS) bola hyperbilirubinémia hlásená s frekvenciou 11% pre všetky stupne a 2% pre 3. – 4. stupeň.
* Zahŕňa prípady so smrteľnými následkami.
NA = neaplikovateľné

Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

Hematologické nežiaduce reakcie na liek
Najčastejšie hlásené hematologické nežiaduce reakcie na liek súvisiace s liečbou Dacogenom zahŕňali febrilnú neutropéniu, trombocytopéniu, neutropéniu, anémiu a leukopéniu.

U pacientov dostávajúcich decitabín boli hlásené závažné nežiaduce reakcie na liek súvisiace s krvácaním, niektoré z nich so smrteľnými následkami, ako napríklad krvácanie centrálneho nervového systému (CNS) (2%) a gastrointestinálne (GI) krvácanie (2%), v súvislosti s trombocytopéniou.

Hematologické nežiaduce reakcie na liek sa majú zvládnuť pravidelnými kompletnými vyšetreniami krvi a v prípade potreby včasným podaním podpornej liečby. Podporná liečba zahŕňa podanie profylaktických antibiotík a/alebo podporu rastového faktora (napr. G-CSF) pri neutropénii a transfúzie pri anémii alebo trombocytopénii, podľa ústavných smerníc. Pre prípady, kedy možno podávanie decitabínu oddialiť, pozri časť 4.2.

Nežiaduce reakcie na liek súvisiace s infekciami a nákazami
U pacientov dostávajúcich decitabín boli hlásené závažné nežiaduce reakcie na liek súvisiace s infekciou, s potenciálne smrteľnými následkami, ako napríklad septický šok, sepsa, pneumónia a iné infekcie (vírusová, bakteriálna a plesňová).

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Počas liečby decitabínom boli hlásené prípady enterokolitídy, vrátane neutropenickej kolitídy, zápalu slepého čreva. Enterokolitída môže viesť k septickým komplikáciám a môže mať smrteľné následky.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Prípady intersticiálnej pľúcnej choroby (vrátane pľúcnych infiltrátov, organizujúcej pneumónie a pľúcnej fibrózy) bez prejavov infekčnej etiológie boli hlásené u pacientov užívajúcich decitabín.

Diferenciačný syndróm
U pacientov používajúcich decitabín boli hlásené prípady diferenciačného syndrómu (tiež známy ako syndróm kyseliny retinovej). Diferenciačný syndróm môže byť smrteľný a príznaky a klinické nálezy zahŕňajú dýchacie ťažkosti, pľúcne infiltráty, horúčku, vyrážku, pľúcny edém, periférny edém, rýchly prírastok hmotnosti, pleurálne výpotky, perikardiálne výpotky, hypotenziu a renálnu dysfunkciu. Diferenciačný syndróm sa môže vyskytnúť so sprievodnou leukocytózou alebo bez nej. Môže sa tiež vyskytnúť syndróm kapilárneho presakovania a koagulopatia (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Posúdenie bezpečnosti u pediatrických pacientov je založené na obmedzených bezpečnostných údajoch zo štúdie fázy I/II s cieľom zhodnotiť farmakokinetické vlastnosti, bezpečnosť a účinnosť Dacogenu u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 14 rokov) s recidivujúcou alebo refraktérnou AML (n = 17) (pozri časť 5.1). V tejto pediatrickej štúdii nebol pozorovaný žiadny nový bezpečnostný signál.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna priama skúsenosť s predávkovaním u ľudí, ani žiadne špecifické antidotum. Údaje zo skorých klinických štúdií publikované v literatúre však pri viac ako 20-násobne vyšších dávkach ako súčasná terapeutická dávka hlásili zvýšenú myelosupresiu vrátane predĺženej neutropénie a trombocytopénie. Toxicita sa pravdepodobne prejaví ako zhoršenie nežiaducich reakcií na liek, najmä myelosupresie. Liečba predávkovania má byť podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, antimetabolity, analógy pyrimidínu;
ATC kód: L01BC08

Spôsob účinku
Decitabín (5-aza-2′-deoxycytidín) je analóg cytidín deoxynukleotidu, ktorý v nízkych dávkach selektívne inhibuje DNA metyltransferázy, výsledkom čoho je hypometylácia génového promotéra, ktorá môže viesť k reaktivácii tumorových supresorových génov, k indukcii bunkovej diferenciácie alebo k starnutiu buniek s následnou programovanou smrťou buniek.

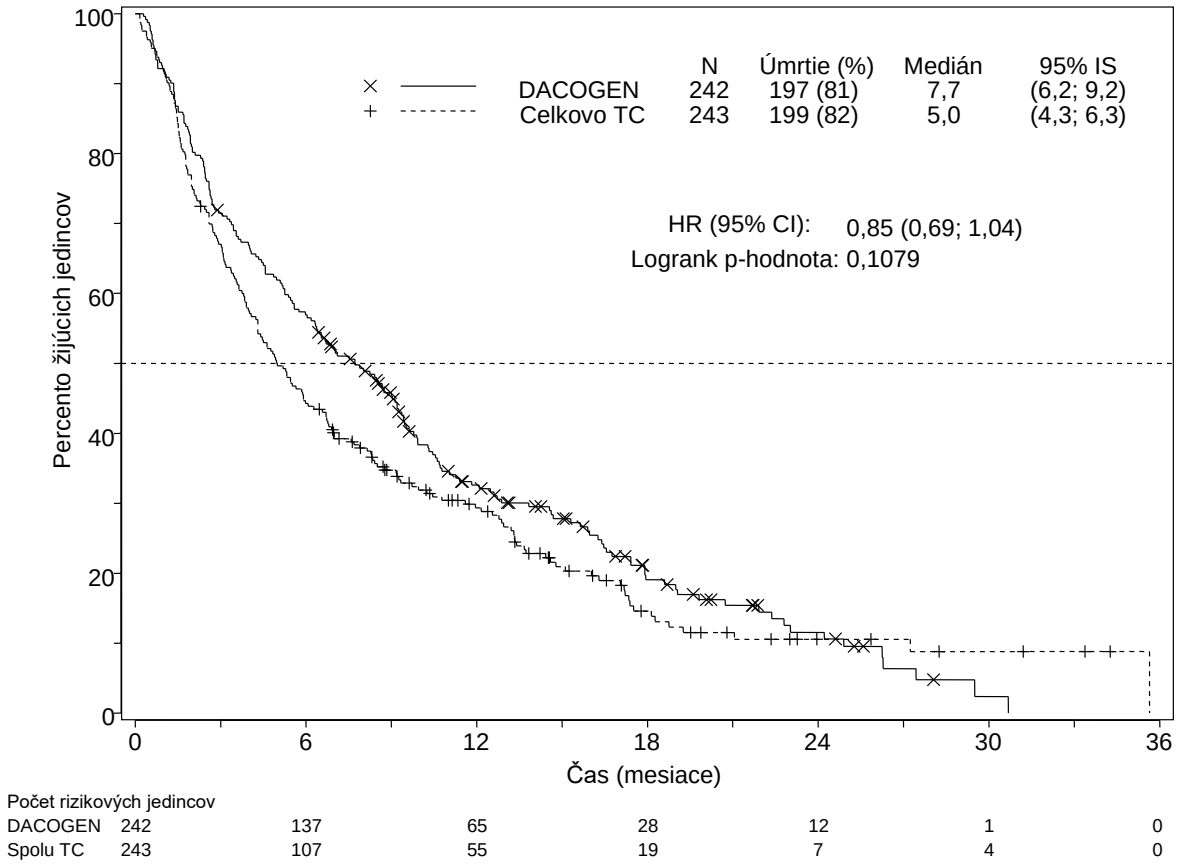
Klinická skúsenosť
Použitie Dacogenu sa skúmalo v otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii fázy III (DACO-016) u pacientov s novo diagnostikovanou *de novo* alebo sekundárnou AML podľa klasifikácie WHO. Dacogen (n = 242) bol porovnávaný s voľbou liečby (z angl. treatment choice, TC, n = 243), ktorá spočívala na rozhodnutí sa pacienta po porade s lekárom buď pre samostatnú podpornú liečbu (n = 28, 11,5%) alebo pre 20 mg/m^2 cytarabínu podávaného subkutánne jedenkrát denne počas 10 po sebe idúcich dní opakovane každé 4 týždne (n = 215, 88,5%). Dacogen bol podávaný v dávke 20 mg/m^2 ako 1 hodinu trvajúca intravenózna infúzia jedenkrát denne 5 po sebe idúcich dní opakovane každé 4 týždne.

Podľa nasledujúcich východiskových charakteristík neboli do štúdie zaradení pacienti, ktorí boli považovaní za vhodných kandidátov na štandardnú indukčnú chemoterapiu. Priemerný vek populácie so zámerom liečby (ITT) bol 73 rokov (v rozpätí 64 až 91 rokov). Tridsaťšesť percent pacientov malo v úvode nepriaznivú cytogenetiku. Zvyšok pacientov mal stredne rizikovú cytogenetiku. Pacienti s priaznivou cytogenetikou neboli zahrnutí do štúdie. Dvadsaťpäť percent pacientov malo výkonnostný stav podľa ECOG ≥ 2. Osemdesiatjeden percent pacientov malo významné komorbidity (napr., infekciu, srdcovú poruchu, poruchu pľúc). Počet pacientov liečených Dacogenom podľa rasy boli belosi 209 (86,4%) a Ázijci 33 (13,6%).

Primárny sledovaný cieľ štúdie bolo celkové prežívanie. Sekundárnym cieľom bola kompletná remisia, ktorá bola vyhodnotená preskúmaním nezávislým špecialistom. Terciárne sledované ciele boli prežívanie bez progresie a prežívanie bez udalosti.

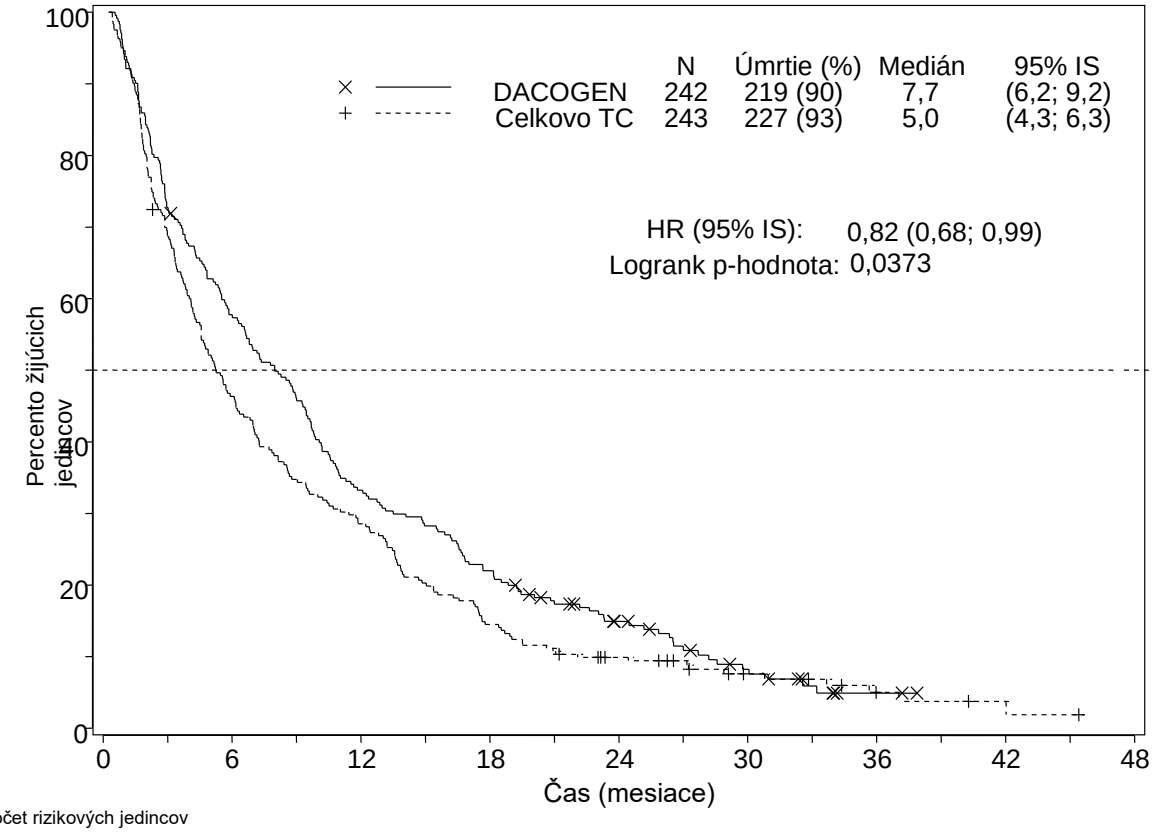
Medián celkového prežívania v populácii ITT bol 7,7 mesiacov u pacientov liečených Dacogenom v porovnaní s 5,0 mesiacov u pacientov v ramene s voľbou liečby (hazard ratio 0,85; 95% IS: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť, avšak u pacientov v ramene s Dacogenom bol trend k zlepšeniu prežívania s 15% znížením rizika úmrtia (Obrázok 1). Pri cenzúre následnej liečby potenciálne ovplyvňujúcej ochorenie (t. j. indukčná chemoterapia alebo hypometylačná látka), analýza celkového prežívania odhalila 20% zníženie rizika úmrtia u pacientov v ramene s Dacogenom [HR = 0,80, (95% IS: 0,64, 0,99), p-hodnota = 0,0437)].

Obrázok 1. Celkové prežívanie (populácia ITT)



V analýze údajov prežívania pridaním ďalšieho roku, preukázal účinok Dacogenu na celkové prežívanie klinické zlepšenie v porovnaní s ramenom s voľbou liečby (7,7 mesiacov vz 5,0 mesiacov, hazard ratio = 0,82, 95% IS: 0,68, 0,99, nominálna p-hodnota = 0,0373, Obrázok 2).

Obrázok 2. Analýza údajov celkového prežívania (populácia ITT)



Počet rizikových jedincov

DACOGEN	242	137	78	50	28	11	2	0	0
Spolu TC	243	107	68	35	20	10	4	2	0

.

Na základe úvodnej analýzy populácie ITT bol dosiahnutý štatisticky významný rozdiel vo výskyte kompletnej remisie (CR + CRp) v prospech pacientov v ramene s Dacogenom, 17,8% (43/242) v porovnaní s ramenom s voľbou liečby, 7,8% (19/243); rozdiel v liečbe 9,9% (95% IS: 4,07; 15,83), p = 0,0011. Priemerný čas do najlepšej odpovede a priemerné trvanie najlepšej odpovede u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRp boli 4,3 mesiacov, resp. 8,3 mesiacov. Prežívanie bez progresie bolo výrazne dlhšie u pacientov v ramene s Dacogenom, 3,7 mesiaca (95% IS: 2,7, 4,6) v porovnaní s pacientmi v ramene s voľbou liečby, 2,1 mesiacov (95% IS: 1,9, 3,1); hazard ratio 0,75 (95% IS: 0,62, 0,91), p = 0,0031. Tieto výsledky a rovnako aj ďalšie sledované ciele sú zobrazené v Tabuľke 2.

Tabuľka 2: Iné výsledky účinnosti v štúdii DACO-016 (populácia ITT)

Výsledky	**Dacogen n = 242**	**TC (kombinovaná skupina) n = 243**	**p-hodnota**
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 = kompletná remisia (z angl. complete remission); CRp = kompletná remisia s neúplným obnovením trombocytov, EFS = prežívanie bez udalosti (z angl. event-free survival), PFS = prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival), OR = odds ratio, HR = hazard ratio
- = nedá sa hodnotiť
[a] Uvádzané ako medián mesiacov
[b] 95% intervaly spoľahlivosti (IS)

Celkové prežívanie a miera kompletnej remisie u vopred špecifikovaných podskupinách súvisiacich s ochorením (t. j. cytogenetické riziko, skóre Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], vek, druh AML a východisková hodnota počtu blastov kostnej drene) boli konzistentné s výsledkami v celej sledovanej populácii.

Použitie Dacogenu ako začiatočnej liečby sa tiež hodnotilo v otvorenej, jednoramennej štúdii fázy II (DACO-017) u 55 pacientov vo veku > 60 rokov s AML podľa klasifikácie WHO. Primárny sledovaný cieľ bola kompletná remisia (CR), ktorá bola vyhodnotená preskúmaním nezávislým špecialistom. Sekundárny sledovaný cieľ štúdie bolo celkové prežívanie. Dacogen bol podávaný v dávke 20 mg/m^2 ako 1 hodinu trvajúca intravenózna infúzia jedenkrát denne 5 po sebe idúcich dní opakovane každé 4 týždne. V analýze ITT bola pozorovaná miera CR 23,6% (95% IS: 13,2, 37) u 13/55 pacientov liečených Dacogenom. Priemerný čas do CR bol 4,1 mesiacov a priemerné trvanie CR bolo 18,2 mesiacov. Medián celkového prežívania v populácii ITT bol 7,6 mesiacov (95% IS: 5,7, 11,5).

Účinnosť a bezpečnosť Dacogenu sa nehodnotila u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou alebo leukémiou CNS.

Pediatrická populácia
V otvorenej, multicentrickej štúdii fázy I/II sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť Dacogenu pri sekvenčnom podávaní s cytarabínom u detí vo veku od 1 mesiaca do < 18 rokov s recidivujúcou alebo refraktérnou AML. Do tejto štúdie bolo zaradených celkovo 17 pacientov, ktorí dostávali Dacogen v dávke 20 mg/m^2, z ktorých 9 pacientov dostalo cytarabín v dávke 1 g/m^2 a 8 pacientov dostalo cytarabín podávaný v maximálnej tolerovateľnej dávke 2 g/m^2. Všetci pacienti prerušili štúdiovú liečbu. Dôvody prerušenia liečby zahŕňali progresiu ochorenia (12 [70,6%] pacientov), pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu (3 [17,6%]), rozhodnutie skúšajúceho (1 [5,9%]) a „iné“ (1 [5,9%]). Hlásené nežiaduce udalosti boli v súlade so známym bezpečnostným profilom Dacogenu u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto negatívnych výsledkov sa Dacogen nemá používať u detí s AML vo veku < 18 rokov, pretože jeho účinnosť nebola stanovená (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Parametre populačnej farmakokinetiky (PK) decitabínu boli zlúčené z 3 klinických štúdií so 45 pacientmi s AML alebo myelodysplastickým syndrómom (MDS) liečených použitím 5-dňového režimu. V každej štúdii bola farmakokinetika decitabínu hodnotená na piaty deň prvého liečebného cyklu.

Distribúcia
Farmakokinetika decitabínu po intravenóznom podaní 1 hodinu trvajúcej infúzie bola opísaná lineárnym dvojkompartmentovým modelom charakterizovaná rýchlou elimináciou z centrálneho kompartmentu a relatívne pomalou distribúciou z periférneho kompartmentu. Farmakokinetické parametre decitabínu u typického pacienta (hmotnosť 70 kg/povrch tela 1,73 m^2) sa uvádzajú nižšie v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Súhrn analýzy populačnej PK u typického pacienta dostávajúceho denne 1-hodinovú infúziu Dacogenu 20 mg/m^2 počas 5 dní každé 4 týždne

Parameter [a]	Predpokladaná hodnota	95% IS
C_{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC_{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
$t_{1/2}$ (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd_{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

[a] Celková dávka na cyklus bola 100 mg/m^2

Decitabín vykazuje lineárnu PK a po intravenóznej infúzii sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu do 0,5 hodiny. Na základe modelovej simulácie boli PK parametre nezávislé na čase (t. j. nemenili sa z cyklu na cyklus) a pri tomto dávkovacom režime sa nepozorovala žiadna akumulácia. Viazanie decitabínu na plazmatické proteíny je zanedbateľné (< 1%). Vd_{ss} (distribučný objem) decitabínu je u onkologických pacientov rozsiahly, čo svedčí o distribúcii do periférnych tkanív. Neexistuje žiadny dôkaz o závislostiach na veku, klírense kreatinínu, celkovom bilirubíne alebo ochorení.

Biotransformácia

Intracelulárne je decitabín aktivovaný cez sekvenčnú fosforyláciu prostredníctvom činnosti fosfokinázy na príslušný trifosfát, ktorý je potom začlenený DNA polymerázou. Údaje o metabolizme *in vitro* a výsledky štúdie hmotnostnej rovnováhy naznačujú, že cytochróm P450 sa nepodieľa na metabolizme decitabínu. Primárna metabolická cesta je pravdepodobne sprostredkovaná deamináciou prostredníctvom cytidín deaminázy v pečeni, obličkách, epiteli čriev a v krvi. Výsledky zo štúdie hmotnostnej rovnováhy ukázali, že nezmenený decitabín v plazme predstavoval približne 2,4% celkovej rádioaktivity v plazme. Hlavné cirkulujúce metabolity sa nepovažujú za farmakologicky aktívne. Prítomnosť týchto metabolitov v moči spolu s vysokým celkovým telesným klírensom a nízkou mierou vylúčenia nezmeneného decitabínu do moču (~ 4% dávky) svedčia o tom, že decitabín je zjavne metabolizovaný *in vivo*. Štúdie *in vitro* dokazujú, že decitabín neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP 450 na viac ako 20-násobok sledovanej maximálnej terapeutickej plazmatickej koncentrácie (C_{max}). Z toho dôvodu sa neočakávajú metabolické liekové interakcie sprostredkované CYP a je málo pravdepodobné, že bude decitabín interagovať s látkami metabolizovanými týmito cestami. Údaje *in vitro* navyše naznačujú, že decitabín je slabým substrátom P-gp.

Eliminácia

Priemerný plazmatický klírens po intravenóznom podaní onkologickým pacientom bol > 200 l/h s miernou premenlivosťou medzi subjektmi (koeficient zmeny [KV] je približne 50%.). Zdá sa, že v eliminácii lieku zohráva vylučovanie nezmeneného lieku iba malú úlohu.

Výsledky zo štúdie hmotnostnej rovnováhy s rádioaktívnym ^{14}C-decitabínom u onkologických pacientov preukázali, že 90% podanej dávky decitabínu (4% nezmeneného lieku) sa vylučuje močom.

Ďalšie údaje o osobitných skupinách pacientov

Vplyv renálneho alebo hepatálneho poškodenia, pohlavia, veku alebo rasy na farmakokinetiku decitabínu sa oficiálne neskúmal. Informácia o osobitných skupinách pacientov bola odvodená z farmakokinetických údajov z 3 vyššie uvedených štúdií a z jednej štúdie fázy I u pacientov s MDS (N = 14; 15 mg/m^2 x 3-hodiny q8h x 3 dni).

Starší ľudia

Analýza populačnej farmakokinetiky ukázala, že farmakokinetika decitabínu nie je závislá na veku (sledované rozpätie 40 až 87 rokov; medián 70 rokov).

Pediatrická populácia
Analýza populačnej farmakokinetiky decitabínu preukázala, že po zohľadnení veľkosti tela nie je žiadny rozdiel medzi farmakokinetickými parametrami decitabínu u pediatrických pacientov s AML a dospelými s AML alebo MDS.

Pohlavie
Analýza populačnej farmakokinetiky decitabínu nepreukázala žiadny klinicky významný rozdiel medzi mužmi a ženami.

Rasa
Väčšina sledovaných pacientov bola bielej rasy. Analýza populačnej farmakokinetiky decitabínu však naznačuje, že rasa nemá zjavný vplyv na expozíciu decitabínu.

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetika decitabínu nebola oficiálne skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene. Výsledky zo štúdie hmotnostnej rovnováhy u ľudí a pokusy *in vitro* uvádzali, ako je vyššie naznačené, že enzýmy CYP pravdepodobne nie sú zapojené do metabolizmu decitabínu. Navyše, obmedzené údaje z analýzy populačnej farmakokinetiky nenaznačujú žiadnu významnú závislosť farmakokinetického parametra na celkovej koncentrácii bilirubínu, napriek širokému rozpätiu celkových hladín bilirubínu. Preto nie je pravdepodobné, že je expozícia decitabínu ovplyvnená u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika decitabínu nebola oficiálne skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Analýza populačnej farmakokinetiky s obmedzenými údajmi o decitabíne nenaznačuje žiadnu významnú závislosť farmakokinetického parametra na normálnom klírense kreatinínu, ukazovateli funkcie obličiek. Preto nie je pravdepodobné, že je expozícia decitabínu ovplyvnená u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa oficiálne štúdie karcinogenity s decitabínom. Dôkazy z literatúry svedčia o karcinogénnom potenciáli decitabínu. Dostupné údaje zo štúdií *in vitro* a *in vivo* poskytujú dostatočné dôkazy o tom, že decitabín má genotoxický potenciál. Údaje z literatúry tiež naznačujú, že decitabín má nežiaduce účinky na všetky aspekty reprodukčného cyklu, vrátane fertility, embryo-fetálneho vývoja a postnatálneho vývoja. Viac-cyklové štúdie s opakovanou dávkou na potkanoch a králikoch preukázali, že primárna toxicita bola myelosupresia, vrátane účinkov na kostnú dreň, čo bolo reverzibilné po ukončení liečby. U samcov sa tiež pozorovala gastrointestinálna toxicita, testikulárna atrofia, ktorá nebola reverzibilná po plánovanom období rekonvalescencie. Podávanie decitabínu neonatálnym/juvenilným potkanom ukázalo porovnateľný celkový profil toxicity ako u starších potkanov.
Keď boli neonatálne/juvenilné potkany liečené hladinami dávok, ktoré indukujú myelosupresiu, neurobehaviorálny rozvoj a schopnosť reprodukcie neboli ovplyvnené. Pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.2.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan draselný (E340)
Hydroxid sodný (E524)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka
3 roky

Rekonštituovaný a zriedený roztok
Do 15 minút po rekonštitúcii sa koncentrát (v 10 ml sterilnej vody na injekciu) musí ďalej zriediť

s predchladenými (2 °C – 8 °C) infúznymi roztokmi. Pripravený zriedený roztok na intravenóznu infúziu sa môže uchovávať pri 2 °C – 8 °C maximálne 3 hodiny, následne 1 hodinu pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) pred podaním.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť v rámci vyššie uvedeného odporúčaného časového obdobia. Používateľ je zodpovedný dodržiavať odporúčaný čas a podmienky uchovávania a zabezpečiť rekonštitúciu v sterilných podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah

20 ml číra bezfarebná sklenená liekovka typu I uzatvorená butylovou gumovou zátkou a hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 50 mg decitabínu.

Veľkosť balenia: 1 liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie s liekom
Treba sa vyhnúť kontaktu pokožky s roztokom a nosiť ochranné gumené rukavice. Treba použiť štandardné opatrenia pre zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi.

Proces rekonštitúcie
Prášok sa má asepticky rekonštituovať s 10 ml vody na injekciu. Po rekonštitúcii jeden ml obsahuje približne 5 mg decitabínu s pH 6,7 až 7,3. Do 15 minút po rekonštitúcii sa musí roztok ďalej zriediť s predchladenými infúznymi roztokmi (injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml [0,9%], alebo 5% glukózovým roztokom na injekciu) na výslednú koncentráciu 0,15 až 1,0 mg/ml. Pre čas použiteľnosti a podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

Dacogen sa nemá podávať infúziou prostredníctvom toho istého intravenózneho prístupu/linky, ako iné lieky.

Likvidácia
Tento liek je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/792/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. september 2012
Dátum posledného predĺženia: 22. máj 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/