

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dacogen 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg decitabin.

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml koncentrat 5 mg decitabin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,29 mmol natrium (E524).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).

Vitt till nästan vitt frystorkat pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dacogen är indicerat för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad *de novo* eller sekundär akut myeloisk leukemi (AML) enligt klassificering av World Health Organisation (WHO), vilka inte är föremål för standardiserad induktionskemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administrering av Dacogen skall påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av användning av cytotoxiska läkemedel.

Dosering

Under en behandlingscykel administreras Dacogen med en dos av 20 mg/m² kroppsytan genom intravenös infusion i 1 timme, vilket upprepas under 5 konsekutiva dagar (d.v.s. totalt 5 doser per behandlingscykel).

Den totala dagliga dosen får inte överstiga 20 mg/m² och den totala dosen per behandlingscykel får inte överstiga 100 mg/m². Vid missad dos skall behandlingen återupptas så snart som möjligt. Cykeln skall upprepas var 4:e vecka baserat på patientens kliniska svar och observerad toxicitet. Det rekommenderas att patienten behandlas under minst 4 cykler men det kan ta längre än 4 cykler att få en komplett eller

partiell remission. Behandlingen kan fortsätta så länge som patienten uppvisar svar, fortsätter att gynnas av behandlingen eller utvecklar en stabil sjukdom, d.v.s. i frånvaro av uppenbar progression.

Om patientens blodvärden (t.ex. antalet blodplättar eller antalet neutrofiler) efter 4 cykler inte har återgått till nivåerna innan behandlingen påbörjades eller om sjukdomen förvärras (antalet perifera blaster eller antalet blaster i benmärgen ökar) kan patienten bedömas som en non responder och alternativa behandlingar till Dacogen bör övervägas.

Premedicinering för att förhindra illamående och kräkningar rekommenderas inte rutinmässigt men kan sättas in vid behov.

Hantering av benmargshämning och tillhörande komplikationer

Benmargshämning och biverkningar förknippade med benmargshämning (trombocytopeni, anemi, neutropeni och febril neutropeni) är vanliga både hos behandlade och obehandlade patienter med AML. Komplikationer av myelosuppression inkluderar infektioner och blödning. Behandling kan senareläggas efter bedömning av behandlande läkare om patienten drabbas av komplikationer förknippade med benmargshämning såsom de som beskrivs nedan:

- Febril neutropeni (kroppstemperatur $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ och absolut neutrofiltal $< 1 \times 10^9/\text{l}$)
- Aktiv viral-, bakteriell- eller svampinfektion (t.ex. i behov av intravenös antimikrobiell eller betydande understödande behandling)
- Blödning (gastrointestinal, urogenital, pulmonell med blodplättar $< 25 \times 10^9/\text{l}$ eller någon blödning i det centrala nervsystemet).

Behandling med Dacogen kan återupptas när dessa tillstånd har förbättrats eller stabiliserats med adekvat behandling (infektionsbehandling, transfusioner eller tillväxtfaktorer).

I kliniska studier krävde ungefär en tredjedel av patienterna som fick Dacogen en senarelagd dosering. Dosreduktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Dacogen ska inte ges till barn med AML < 18 år eftersom effekten inte har fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Nedsatt leverfunktion

Studier hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts. Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats. Om leverfunktionen förvärras skall patienterna noga övervakas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts. Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utvärderats (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Dacogen administreras som intravenös infusion. En central venkateter behövs inte. Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning

Benmärgshämning och komplikationer av benmärgshämning, inklusive infektioner och blödning som uppstår hos patienter med AML, kan förvärras vid behandling med Dacogen. Patienter har därför en ökad risk för allvarliga infektioner (på grund av patogener såsom bakterier, svamp och virus) med potentiellt fatal utgång (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på infektion och behandlas omgående.

I kliniska studier hade majoriteten av patienter benmärgshämning av grad 3/4 vid baseline. Hos patienter med baseline grad 2-avvikelse sågs förvärrad benmärgshämning hos de flesta patienter och oftare än hos patienter med baseline grad 1 eller 0 avvikelse. Benmärgshämning orsakad av Dacogen är reversibel. Komplet blodstatus inklusive trombocytantal skall kontrolleras regelbundet, när det är kliniskt indicerat och före varje behandlingscykel. Vid benmärgshämning eller dess komplikationer kan behandling med Dacogen avbrytas och/eller understödjande behandling sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Sjukdomar i andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Fall av interstitiell lungsjukdom (inklusive lunginfiltrat, organiserande pneumoni och lungfibros) utan tecken på infektionsetiologi har rapporterats hos patienter som får decitabin. En noggrann bedömning för att utesluta interstitiell lungsjukdom ska göras av patienter med plötslig debut eller vid oförklarlig försämring av lungsymtomen. Om interstitiell lungsjukdom bekräftas ska lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet bör vidtas vid administrering av Dacogen hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på nedsatt leverfunktion. Leverfunktionstest ska utföras före behandlingsstart och före varje behandlingscykel samt när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte undersökts. Försiktighet bör vidtas vid administrering av Dacogen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min). Njurfunktionstest ska utföras före behandlingsstart och före varje behandlingscykel samt när det är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2).

Hjärtsjukdom

Patienter med svår kronisk hjärtsvikt i anamnesen eller kliniskt instabil hjärtsjukdom var exkluderade i kliniska studier och därför har säkerhet och effekt av Dacogen hos dessa patienter inte fastställts. Fall av kardiomyopati med hjärtinkompensation, i vissa fall reversibel efter utsättande av behandling, dosminskning eller korrigerande behandling, har rapporterats efter marknadsintroduktion. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på hjärtsvikt, i synnerhet patienter med hjärtsjukdom i anamnesen.

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidsyrasyndrom) har rapporterats hos patienter som fått decitabin. Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Behandling med kortikosteroider intravenöst i höga doser och hemodynamisk övervakning ska övervägas vid första symtom eller tecken som tyder på differentieringssyndrom. Tillfällig utsättning av Dacogen ska övervägas tills symtomen har gått tillbaka och vid eventuell återinsättning ska försiktighet iakttas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,5 mmol kalium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

Detta läkemedel innehåller 0,29 mmol (6,67 mg) natrium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) natrium per dos (beroende på den infusionsvätska som använts för spädning), motsvarande 0,7-7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier med decitabin har utförts.

Det finns en risk för läkemedelsinteraktioner med andra läkemedel som också aktiveras genom sekventiell fosforylering (via intracellulära fosfokinasaktiviteter) och/eller metaboliseras genom enzymer som är inblandade i inaktiveringen av decitabin (t.ex. cytidindeaminas). Därför ska försiktighet iaktas om dessa aktiva substanser kombineras med decitabin.

Inverkan av samtidigt administrerade läkemedel på decitabin

Cytokrom (CYP) 450-medierade metaboliska läkemedelsinteraktioner förväntas inte eftersom decitabins metabolism inte medieras via detta system utan genom oxidativ deaminering.

Inverkan av decitabin på samtidigt administrerade läkemedel

På grund av dess låga plasmaproteinbindning *in vitro* (< 1 %) är det osannolikt att decitabin tränger bort samtidigt administrerade läkemedel från deras plasmaproteinbindning. Decitabin har visat sig vara en svag hämmare av P-gp medierad transport *in vitro* och förväntas därför inte påverka P-gp medierad transport av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av decitabins genotoxiska potential (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med Dacogen och under 6 månader efter avslutad behandling. Män bör använda effektiva preventivmedel och rådas att inte göra en kvinna gravid under behandling med Dacogen och under 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Användning av decitabin med hormonella preventivmedel har inte studerats.

Graviditet

Det saknas adekvata data från användning av Dacogen hos gravida kvinnor. Studier har visat att decitabin är teratogent i råtta och mus (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken hos människa är okänd. Baserat på resultat från djurstudier samt dess verkningsmekanism bör Dacogen inte användas under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmedel. Ett graviditetstest bör göras av alla fertila kvinnor innan behandling påbörjas. Om Dacogen används under graviditet eller om patienten blir gravid vid behandling med detta läkemedel bör patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om decitabin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Dacogen är kontraindicerat under amning. Om behandling med detta läkemedel är nödvändig måste amningen därför avslutas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga humandata avseende decitabins effekt på fertiliteten. I prekliniska djurstudier påverkade decitabin den manliga fertiliteten och är mutagent. På grund av risken för infertilitet som en följd av Dacogen-terapi bör män söka rådgivning beträffande spermakonsivering och kvinnliga patienter i fertil ålder bör söka rådgivning beträffande nedfrysning av ägg innan behandling påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dacogen har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras att de kan komma att uppleva biverkningar som anemi under behandlingen. Därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 35\%$) som rapporteras är pyrexia, anemi och trombocytopeni.

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 ($\geq 20\%$) inkluderade pneumoni, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni och anemi.

I kliniska studier hade 30 % av patienter som behandlades med Dacogen och 25 % av patienter i den jämförande armen biverkningar med dödlig utgång under behandlingen, eller inom 30 dagar efter sista dos en av studieläkemedel.

I gruppen som behandlades med Dacogen var incidensen av behandlingsutsättning till följd av biverkningar högre hos kvinnor jämfört med män (43 % mot 32 %).

Biverkningstabell

Biverkningar rapporterade hos 293 AML-patienter behandlade med Dacogen finns summerade i Tabell 1. Följande tabell visar data från kliniska studier med AML och erfarenhet efter marknadsintroduktion. Biverkningarna listas efter frekvenskategori. Frekvenskategorier definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar identifierade med Dacogen

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkning	Frekvens	
			Alla grader ^a (%)	Grad 3-4 ^a (%)
Infektioner och infektioner	Mycket vanliga	pneumoni*	24	20
		urinvägsinfektion*	15	7
		alla andra infektioner (virus, bakterier, svamp)*,b,c,d	63	39
	Vanliga	sepsis*	9	8
		sinuit	3	1
		septisk chock*	6	4

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	differentieringssyndrom	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	febril neutropeni [*]	34	32
		neutropeni [*]	32	30
		trombocytopeni ^{*,e}	41	38
		anemi	38	31
		leukopeni	20	18
	Mindre vanliga	pancytopeni [*]	< 1	< 1
Immunsystemet	Vanliga	överkänslighet inklusive anafylaktisk reaktion ^f	1	< 1
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	hyperglykemi	13	3
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk	16	1
Hjärtat	Mindre vanliga	kardiomyopati	< 1	< 1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	epistaxis	14	2
	Ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	diarré	31	2
		kräkningar	18	1
		illamående	33	< 1
	Vanliga	stomatit	7	1
	Ingen känd frekvens	enterokolit, inklusive neutropen kolit, caecuminflammation [*]	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	onormal leverfunktion	11	3
	Vanliga	hyperbilirubinemi ^g	5	< 1
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)	< 1	NA
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	pyrexia	48	9

^a Biverkningsgrad (Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade).

^b Exklusive pneumoni, urinvägsinfektion, sepsis, septisk chock och sinuit.

^c De mest frekvent rapporterade "andra infektioner" i studien DACO-016 var: oral herpes, oral candidos, faryngit, övre luftvägsinfektion, cellulit, bronkit, nasofaryngit.

^d Inklusive infektiös enterokolit.

^e Inklusive blödning förknippad med trombocytopeni, inklusive fatala fall.

^f Inklusive preferred terms överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion, anafylaktoid chock.

^g I kliniska studier av AML och myelodysplastiskt syndrom (MDS) var den rapporterade frekvensen för hyperbilirubinemi 11 % för alla grader och 2 % för grad 3–4.

* Inkluderar händelser med fatal utgång.

NA=Inte tillämpligt

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska biverkningar

De vanligaste rapporterade hematologiska biverkningarna förknippade med Dacogen-behandling inkluderade febril neutropeni, trombocytopeni, neutropeni, anemi och leukopeni.

Allvarliga blödningsrelaterade biverkningar, där vissa ledde till fatal utgång, som blödning i centrala nervsystemet (CNS) (2 %) och gastrointestinal (GI) blödning (2 %) i samband med svår trombocytopeni, rapporterades hos patienter som fått decitabin.

Hematologiska biverkningar bör hanteras som rutinövervakning av komplett blodstatus och vid behov bör tidig administrering av understödjande behandling sättas in. Understödjande behandling innefattar administrering av antibiotikaproylax och/eller stöd av tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF) för neutropeni och transfusioner för anemi eller trombocytopeni enligt allmänna riktlinjer. I situationer där administrering av decitabin bör vara fördröjd, se avsnitt 4.2.

Biverkningar i form av infektioner och infestationer

Allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med potentiellt fatal utgång såsom septisk chock, sepsis, pneumoni och andra infektioner (virus, bakterier och svamp) rapporterades hos patienter som fått decitabin.

Magtarmkanalen

Enterokolit, inklusive neutropen kolit och caecuminflammation har rapporterats under behandling med decitabin. Enterokolit kan leda till septiska komplikationer och kan vara förknippad med fatal utgång.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Fall av interstitiell lungsjukdom (inklusive lunginfiltrat, organiserande pneumoni och lungfibros) utan tecken på infektionsetiologi har rapporterats hos patienter som får decitabin.

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidsyrasyndrom) har rapporterats hos patienter som fått decitabin. Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång, och symtom och kliniska fynd inkluderar respiratorisk distress, lunginfiltrat, feber, utslag, lungödem, perifert ödem, snabb viktuppgång, pleurautgjutningar, perikardiella utgjutningar, hypotoni och nedsatt njurfunktion. Differentieringssyndrom kan förekomma med eller utan samtidig leukocytos. Kapillärläckagesyndrom och koagulopati kan också förekomma (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen för pediatrika patienter baseras på begränsade säkerhetsdata från en fas I/II-studie som utvärderade Dacogens farmakokinetik, säkerhet och effekt för pediatrika patienter (i åldern

1 till 14 år) med recidiverande eller refraktär AML (n = 17) (se avsnitt 5.1). Ingen ny säkerhetssignal observerades i denna pediatrika studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen direkt erfarenhet av överdosering hos människa och ingen specifik antidot. Tidiga publicerade kliniska studiedata med doser större än 20 gånger den nuvarande terapeutiska dosen rapporterade ökad benmärgshämning inklusive förlängd neutropeni och trombocytopeni. Det är sannolikt att toxiciteten manifesteras som förvärrade biverkningar, primärt benmärgshämning. Behandling vid överdosering bör vara understödande.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC08

Verkningsmekanism

Decitabin (5 aza 2'-deoxycytidin) är en cytidindeoxinukleosidanalog som selektivt hämmar DNA metyltransferaser vid låga doser och resulterar i en genpromotorhypometylering som kan resultera i reaktivering av tumorsuppressorgener, induktion av cellulär differentiering eller cellulärt åldrande följt av programmerad celledöd.

Klinisk erfarenhet

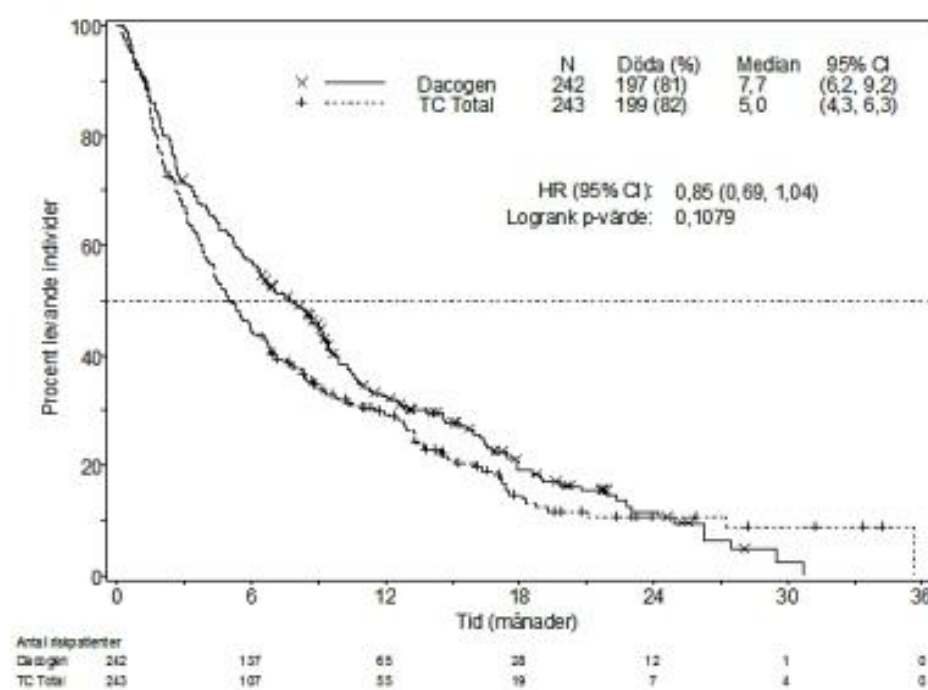
Användning av Dacogen studerades i en öppen, randomiserad, multicenter, fas-III studie (DACO-016) hos patienter med nydiagnostiserad *de novo* eller sekundär AML enligt WHO-klassificeringen. Dacogen (n = 242) jämfördes mot behandlingsval (treatment choice (TC), n = 243) som bestod av patientens val under läkares inrådan av antingen endast understödande behandling (n = 28, 11,5 %) eller 20 mg/m² cytarabin subkutan en gång dagligen under 10 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka (n = 215, 88,5 %). Dacogen administrerades som en 1 timmes intravenös infusion med dosen 20 mg/m² en gång dagligen under 5 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka.

Patienter som ansågs vara kandidater för standardinduktionskemoterapi inkluderades inte i studien vilket framgår av följande baseline karakteristika. Medianålder för intent-to treat (ITT) populationen var 73 år (från 64 till 91 år). Trettiosex procent av patienterna hade högrisk cytogenetik vid baseline. De återstående patienterna hade intermediärrisk cytogenetik. Patienter med lågrisk cytogenetik inkluderades inte i studien. Tjugofem procent av individerna hade performance status ECOG $\geq$ 2. Åttioen procent av individerna hade betydande komorbiditeter (t.ex. infektion, hjärtfunktionsnedsättning, lungfunktionsnedsättning). Antalet patienter behandlade med Dacogen per rasgrupp var 209 (86,4 %) vita och 33 (13,6 %) asiater.

Primära endpoint för studien var total överlevnad och sekundär endpoint var andelen komplett remission som utvärderades av oberoende expertgranskning. Progressionsfri överlevnad och incidentfri (event-free) överlevnad var tertiära endpoints.

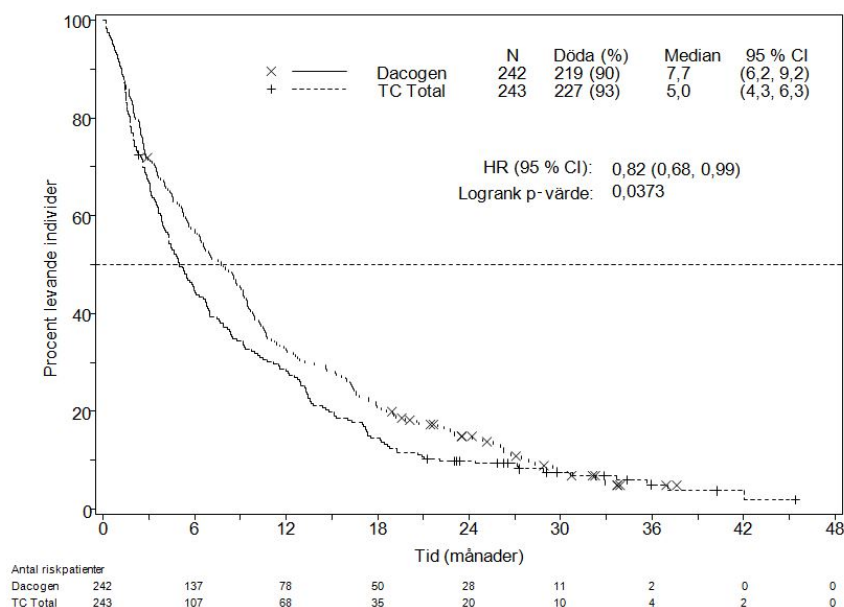
Medianen för total överlevnad i ITT-populationen var 7,7 månader hos patienter behandlade med Dacogen jämfört med 5,0 månader hos patienter i TC-armen (hazard ratio 0,85; 95 % CI: 0,69; 1,04, $p = 0,1079$). Skillnaden uppnådde inte statistisk signifikans men det fanns en trend för förbättring i överlevnad med en 15 % reduktion i risken för att dö för patienter i Dacogen armen (Figur 1). Vid censurering för påföljande potentiellt sjukdomsmodifierande terapi (d.v.s. induktionskemoterapi eller hypometylerande medel) visade analysen för total överlevnad en riskreduktion på 20 % för att dö hos patienter i Dacogen-armen [HR = 0,80, (95 % CI: 0,64; 0,99), p -värde = 0,0437)].

Figur 1. Total överlevnad (ITT-population)



I en analys med ytterligare 1 års uppföljning visade Dacogens effekt på den totala överlevnaden en klinisk förbättring jämfört med TC-armen (7,7 månader mot respektive 5,0 månader, hazard ratio = 0,82, 95 % CI: 0,68; 0,99, nominellt p värde = 0,0373, Figur 2).

Figur 2. Analys av mogna data för total överlevnad (ITT-population)



Baserat på den initiala analysen i ITT-populationen erhöles en statistisk signifikant skillnad i andelen kompletta remissioner (CR + CRp) till fördel för individerna i Dacogen-armen, 17,8 % (43/242) jämfört med TC-armen, 7,8 % (19/243); skillnad mellan behandlingarna 9,9 % (95 % CI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. Mediantiden till bästa svar och medianlängden av bäst svar hos patienter som fick en CR eller CRp var 4,3 månader respektive 8,3 månader. Progressionsfri överlevnad var signifikant längre för individer i Dacogen-armen, 3,7 månader (95 % CI: 2,7; 4,6) jämfört med individer i TC-armen, 2,1 månader (95 % CI: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (95 % CI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Dessa resultat liksom andra endpoints visas i Tabell 2.

Tabell 2: Andra effektendpoints för studie DACO-016 (ITT-population).

Resultat	Dacogen n = 242	TC (kombinerad grupp) n = 243	p-värde
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 remission; CRp = komplett remission med inkomplett trombocytnormalisering, EFS = incidentfri överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, OR = odds ratio, HR = hazard ratio
- = kan inte utvärderas

^a Rapporterad som median månader

^b 95 % konfidensintervall

Andelen total överlevnad och komplett remission hos förhandsbestämda sjukdomsrelaterade undergrupper (t.ex. cytogenetisk risk, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-gradering, ålder, typ av AML och antalet benmärgsblaster vid baseline) var överensstämmande med resultaten för hela studiepopulationen.

Användning av Dacogen som initial terapi undersöktes också i en öppen, enarmad, fas-II studie (DACO-017) hos 55 patienter > 60 år med AML enligt WHO-klassificeringen. Den primära endpointen var andelen komplett remission (CR) som utvärderades av oberoende experter. Studiens sekundära endpoint var total överlevnad. Dacogen administrerades som en 1-timmes intravenös infusion med dosen 20 mg/m² en gång dagligen i 5 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka. I ITT-analysen observerades en CR-andel på 23,6 % (95 % CI: 13,2; 37) hos 13/55 individer behandlade med Dacogen. Mediantiden till CR var 4,1 månader och medianlängden av CR var 18,2 månader. Total medianöverlevnad i ITT-populationen var 7,6 månader (95 % CI: 5,7, 11,5).

Effekt och säkerhet av Dacogen hos patienter med akut promyelocytisk leukemi eller CNS leukemi har inte utvärderats.

Pediatrisk population

En fas I/II, öppen multicenterstudie utvärderade säkerhet och effekt för Dacogen vid sekventiell administrering med cytarabin för barn i åldern 1 månad till < 18 år med recidiverande eller refraktär AML. Totalt 17 patienter inkluderades och fick Dacogen 20 mg/m² i den här studien, varav 9 patienter fick cytarabin 1 g/m² och 8 patienter fick cytarabin administrerat vid den högsta tolererbara dosen på 2 g/m². Alla patienter avbröt studiebehandlingen. Skälen till att behandlingen avbröts innefattade sjukdomsprogression (12 [70,6 %] patienter), patienter som gick vidare till transplantation (3 [17,6 %]), prövarens beslut (1 [5,9 %]) och "övriga" (1 [5,9 %]). Rapporterade biverkningar överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för Dacogen hos vuxna (se avsnitt 4.8). Baserat på dessa negativa resultat ska Dacogen inte användas för barn med AML < 18 år eftersom effekten inte har fastställts (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De populationsfarmakokinetiska (PK) parametrarna för decitabin sammanställdes från 3 kliniska studier med 45 patienter med AML eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) vilka använde 5-dagars regimen. I varje studie utvärderades PK för decitabin vid den femte dagen av den första behandlingscykeln.

Distribution

Farmakokinetiken för decitabin efter intravenös administrering som en 1 timmes infusion beskrivs med en linjär tvåkompartiment modell karakteriserad av en snabb eliminering från centralt kompartiment och en relativt långsam distribution från perifert kompartiment. De farmakokinetiska parametrarna för decitabin för en typisk patient (vikt 70 kg/1,73 m² kroppsytta) anges i Tabell 3 nedan.

Tabell 3: Summering av populations PK analys för en typisk patient som får dagliga 1-timmars infusioner av Dacogen 20 mg/m² under 5 dagar var 4:e vecka

Parameter ^a	Förutsägbart värde	95 % CI
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

Parameter ^a	Förutsägbart värde	95 % CI
Vd _{ss} (l)	116	84,1 - 153
CL (l/h)	298	249 - 359

^a Den totala dosen per cykel var 100 mg/m²

Decitabin uppvisar linjär PK och efter intravenös infusion uppnås steady-state koncentrationer inom 0,5 timme. Baserat på modellsimulering var PK-parametrarna oberoende av tiden (d.v.s ändrades inte från cykel till cykel) och ingen ackumulering observerades med denna dosregim. Plasmaproteinbindningen hos decitabin är försumbar (< 1 %). Vd_{ss} för decitabin hos cancerpatienter är stor vilket indikerar distribution till perifera vävnader. Det fanns inga tecken på koppling till ålder, kreatininclearance, totalt bilirubin eller sjukdom.

Metabolism

Intracellulärt aktiveras decitabin genom sekventiell fosforylering via fosfokinasaktiviteter till motsvarande trifosfat som sedan inkorporeras genom DNA-polymeras. *In vitro* metabolismdata och resultat från den humana massbalansstudien indikerade att cytokrom P450-systemet inte är involverat i metabolismen av decitabin. Den primära metabolismvägen är sannolikt deaminering via cytidindeaminas i levern, njurarna, tarmväggen och blodet. Resultat från massbalansstudien visade att oförändrat decitabin i plasma svarade för cirka 2,4 % av total radioaktivitet i plasma. De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna tros inte vara farmakologiskt aktiva. Närvaron av dessa metaboliter i urinen tillsammans med högt totalt kropps clearance och låg urinutsöndring av oförändrat decitabin (~ 4 % av dosen) indikerar att decitabin huvudsakligen metaboliseras *in vivo*. *In vitro*-studier visar att decitabin inte hämmar eller inducerar CYP 450-enzymerna upp till mer än 20 gånger den terapeutiska maximala observerade plasmakoncentrationen (C_{max}). Därför är inte CYP-medierade metaboliska läkemedelsinteraktioner att förvänta och det är osannolikt att decitabin interagerar med medel som metaboliseras via dessa vägar. Dessutom visar *in vitro* data att decitabin är ett svagt P-gp-substrat.

Eliminering

Plasmaclearance efter intravenös administrering hos patienter med cancer var i medeltal > 200 l/h med måttlig variabilitet mellan individer (variationskoefficienten [CV] var cirka 50 %). Utsöndring av oförändrat läkemedel verkar bara spela en mindre roll vid elimineringen av decitabin.

Resultat från en massbalansstudie med radioaktivt ¹⁴C-decitabin hos cancerpatienter visade att 90 % av den administrerade dosen av decitabin (4 % oförändrat läkemedel) utsöndras i urinen.

Ytterligare information för speciella populationer

Effekterna av njurfunktions- eller leverfunktionsnedsättning, kön, ålder eller ras på farmakokinetiken för decitabin har inte formellt studerats. Information om speciella populationer erhöles från farmakokinetiska data från de 3 ovan beskrivna studierna och från en fas-1 studie med MDS patienter (N = 14; 15 mg/m² x 3 timmar, var 8:e timme i 3 dagar).

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys visade att farmakokinetiken för decitabin är oberoende av ålder (studerat intervall 40 till 87 år; median 70 år).

Pediatrik population

Populationsfarmakokinetisk analys av decitabin visade att det, efter att ha justerat för kroppsstorlek, inte finns någon skillnad mellan decitabins farmakokinetiska parametrar för pediatrika AML-patienter och för vuxna med AML eller MDS.

Kön

Populationsfarmakokinetisk analys av decitabin visade inte någon klinisk relevant skillnad mellan män och kvinnor.

Ras

De flesta av patienterna som studerats var kaukasier. Den populationsfarmakokinetiska analysen av decitabin indikerade emellertid att ras inte hade någon märkbar effekt på exponeringen för decitabin.

Nedsatt leverfunktion

PK för decitabin har inte formellt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Resultat från en massbalansstudie och ovan nämnda *in vitro* tester indikerade att CYP-enzymen osannolikt är involverade i metabolismen av decitabin. Begränsade data från den populationsfarmakokinetiska analysen indikerade dessutom att PK-parametrarna inte i någon betydande grad påverkas av total bilirubinkoncentration trots ett brett spann av totala bilirubinnivåer. Sålunda påverkas sannolikt inte decitabin exponeringen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

PK för decitabin har inte formellt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den populationsfarmakokinetiska analysen av begränsade data för decitabin indikerade att PK-parametrarna inte påverkas i någon betydande grad av normaliserat kreatininclearance, en indikator för njurfunktionen. Sålunda påverkas sannolikt inte decitabin exponeringen hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Formella karcinogenicitetsstudier med decitabin har inte utförts. Bevis från litteraturen tyder på att decitabin har en karcinogen potential. Tillgängliga data från *in vitro* och *in vivo* studier ger tillräckliga bevis på att decitabin har en cytotoxisk potential. Litteratordata tyder också på att decitabin har biverkningar på alla delar av reproduktionscykeln, inklusive fertilitet, embryo-fosterutveckling och postnatal utveckling. Tokikologiska studier med flera cykler och upprepad dosering i råttor och kanin indikerade att den primära toxiciteten var benmärgshämning, inklusive effekter på benmärgen, som var reversibel vid avslutande av behandlingen. Även toxicitet i magtarmkanalen observerades och hos hanar testikelatrofi som inte gick tillbaks under de schemalagda perioderna för återhämtning. Administrering av decitabin till neonatala/juvenila råttor visade en jämförbar allmän toxicitetsprofil som för den hos äldre råttor. Utvecklingen av neurobeteende och fortplantningsförmågan var opåverkade när neonatala/juvenila råttor behandlades i dosnivåer som inducerar myelosuppression. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumdivätefosfat (E340)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning

3 år.

Beredd och spädd lösning

Inom 15 minuter efter beredning skall koncentratet (i 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor) spädas ytterligare med kall (2°C - 8°C) infusionsvätska. Denna beredda utspädda lösning för intravenös infusion kan förvaras vid 2°C - 8°C i upp till högst 3 timmar följt av upp till 1 timme vid rumstemperatur (20°C - 25°C) före administrering.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas inom den ovan rekommenderade tidsramen. Det är användarens ansvar att följa rekommenderad förvaringstid och betingelser och försäkra sig att beredning en har skett under aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml klar, färglös injektionsflaska av typ 1 glas, förseglad med en butylgummipropp och en aluminiumförsegling med en flip-off-förslutning av plast, innehållande 50 mg decitabin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendation för säker hantering

Hudkontakt med lösningen bör undvikas och skyddshandskar skall användas. Standardrutiner för hantering av cytotoxiska läkemedel skall tillämpas.

Beredningsanvisning

Pulvret skall beredas aseptiskt med 10 ml vatten för injektionsvätskor. Efter beredning innehåller varje ml cirka 5 mg decitabin med pH 6,7 till 7,3. Inom 15 minuter efter beredning skall lösningen spädas ytterligare med kall infusionsvätska (natriumklorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvätska, lösning eller glukos 5 % injektionsvätska, lösning) till en slutgiltig koncentration av 0,15 till 1,0 mg/ml. För hållbarhet och försiktighetsåtgärder vid lagring efter beredning, se avsnitt 6.3.

Dacogen bör inte infunderas genom samma intravenösa tillförsel/slang som andra läkemedel.

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/792/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 september 2012

Förnyat godkännande: 22 maj 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2021. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.