

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dacogen 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje decitabinum 50 mg.

Po rekonstituci 10 ml vody pro injekci obsahuje jeden ml koncentrátu decitabinum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 mmol draslíku (E 340) a 0,29 mmol sodíku (E 524).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro infuzi).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dacogen je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou *de novo* nebo sekundární akutní myeloidní leukémií (AML) podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), kteří nemohou podstoupit standardní indukční chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podání přípravku Dacogen je nutno zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapeutických léčivých přípravků.

Dávkování

V léčebném cyklu se Dacogen podává v dávce 20 mg/m² tělesného povrchu intravenózní infuzí po dobu 1 hodiny každý den po dobu 5 po sobě jdoucích dnů (t.j. celkem 5 dávek za léčebný cyklus). Celková denní dávka nesmí překročit 20 mg/m² a celková dávka během léčebného cyklu nesmí překročit 100 mg/m². Dojde-li ke zmeškání dávky, je nutno léčbu obnovit v co nejkratší době. Cyklus se opakuje každé 4 týdny v závislosti na klinické odpovědi pacienta a pozorované toxicitě. Doporučuje se, aby pacienti prodělali alespoň 4 cykly. Dosažení úplné nebo částečné remise však může trvat déle než 4 cykly. Léčba může pokračovat, dokud pacient odpovídá, vykazuje přínos nebo stabilizaci onemocnění, t.j. v nepřítomnosti zřejmé progresy.

Pokud se po 4 cyklech nevrátí pacientovy hematologické hodnoty (např. počet trombocytů nebo absolutní počet neutrofilů) k hodnotám před léčbou nebo pokud dojde k progresi onemocnění (rostou počty periferních blastů nebo se zhoršují počty blastů v kostní dřeni), je třeba považovat pacienta za neodpovídajícího na léčbu a zvážit jiné terapeutické postupy než Dacogen.

Podávání přípravků k prevenci nauzey a zvracení se rutinně nedoporučuje, ale v případě potřeby je lze podat.

Zvládání myelosuprese a doprovodných komplikací

Myelosuprese a nežádoucí účinky spojené s myelosupresí (trombocytopenie, anemie, neutropenie a febrilní neutropenie) jsou časté jak u léčených tak i neléčených pacientů s AML. Komplikace myelosuprese zahrnují infekce a krvácení. Léčbu může ošetřující lékař odložit, vyskytnou-li se u pacienta komplikace spojené s myelosupresí, např. popsané dále:

- Febrilní neutropenie (teplota $\geq 38,5$ °C a absolutní počet neutrofilů $< 1\ 000/\mu\text{l}$);
- Aktivní virová, bakteriální nebo mykotická infekce (t.j. vyžadující intravenózní antiinfektiva nebo rozsáhlou podpůrnou péči);
- Krvácení (do gastrointestinálního traktu, genitourinární, plicní krvácení s počtem trombocytů $< 25\ 000/\mu\text{l}$ nebo jakékoli krvácení do centrálního nervového systému).

Léčbu přípravkem Dacogen lze obnovit, jakmile se situace zlepší nebo stabilizuje adekvátní léčbou (antiinfektivy, transfuzí nebo růstovými faktory).

V klinických studiích vyžadovala přibližně třetina pacientů léčených přípravkem Dacogen odložení dávky. Snížení dávky se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Přípravek Dacogen se nemá používat u dětí s akutní myeloidní leukémií ve věku < 18 let, protože nebyla stanovena jeho účinnost. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce jater

Studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. Potřeba úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena. Vyskytne-li se porucha funkce jater, je nutno pacienty důkladně monitorovat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Potřeba úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Dacogen se podává intravenózní infuzí. Centrální venózní katétr není nutný.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na decitabin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myelosuprese

Myelosuprese a komplikace myelosuprese, včetně infekcí a krvácení, které se vyskytují u pacientů s AML, se léčbou přípravkem Dacogen mohou zhoršit. Proto je u pacientů zvýšené riziko závažných infekcí (v důsledku jakýchkoli patogenů, jako jsou bakteriální, mykotické a virové), s potenciálně fatálním koncem (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni pro známky a symptomy infekce a být včas léčeni.

V klinických studiích měla většina pacientů počáteční myelosupresi stupně 3/4. U pacientů s počátečními abnormalitami stupně 2 bylo zhoršení myelosuprese pozorováno u většiny pacientů a častěji než u pacientů s počáteční abnormalitou stupňů 1 nebo 0. Myelosuprese způsobená přípravkem Dacogen je reverzibilní. Pravidelně, dle klinické potřeby a před každým léčebným cyklem, je nutno vyšetřovat krevní obraz a počet trombocytů. Při přítomnosti myelosuprese nebo jejích komplikací lze léčbu přípravkem Dacogen přerušit a/nebo zavést podpůrná opatření (viz body 4.2 a 4.8).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených decitabinem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (interstitial lung disease, ILD) (včetně plicních infiltrací, způsobujících pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie.

U pacientů s akutním počátkem nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních symptomů je nutné pečlivé vyšetření pro vyloučení ILD. Jestliže je ILD potvrzeno, musí být zahájena vhodná léčba (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Použití u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. U pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky jaterní nedostatečnosti je při podání přípravku Dacogen nutná opatrnost. Jaterní testy musí být provedeny před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Použití u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebylo hodnoceno. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin [clearance kreatininu (CrCl) < 30 ml/min] je při podání přípravku Dacogen nutná opatrnost. Renální testy musí být provedeny před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem a dále dle klinické indikace (viz bod 4.2).

Srdeční onemocnění

Pacienti s anamnézou závažného městnavého srdečního selhání nebo klinicky nestabilním srdečním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií, a proto u těchto pacientů nebyly stanoveny bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen. Po registraci byly hlášeny případy kardiomyopatie se srdeční dekompenzací, v některých případech po vysazení léčby, snížení dávky nebo korektivní léčbě reverzibilní. U pacientů, zvláště pacientů s onemocněním srdce v anamnéze, je nutno sledovat známky a příznaky srdečního selhání.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje 0,5 mmol draslíku v injekční lahvičce. Po rekonstituci a naředění roztoku na intravenózní infuzi obsahuje tento léčivý přípravek méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento přípravek obsahuje 0,29 mmol (6,67 mg) sodíku v injekční lahvičce. Po rekonstituci a naředění roztoku na intravenózní infuzi obsahuje tento léčivý přípravek 13,8 mg-138 mg (0,6 – 6 mmol) sodíku v dávce (v závislosti na infuzním roztoku použitým pro naředění), což odpovídá 0,7-7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie lékových interakcí s decitabinem.

Existuje potenciál pro lékové interakce s dalšími látkami, které jsou také aktivovány sekvenční fosforylací (prostřednictvím aktivity intracelulární fosfokinázy) a/nebo metabolizovány enzymy podílejícími se na inaktivaci decitabinu (např. cytidindeamináza). Proto je v případě kombinace decitabinu s těmito léčivými látkami nutná opatrnost.

Vliv současně podávaných léčivých přípravků na decitabin

Interakce zprostředkované cytochromem (CYP) 450 se neočekávají, protože metabolismus decitabinu není zprostředkován tímto systémem ale oxidativní deaminací.

Vliv decitabinu na současně podávané léčivé přípravky

Vzhledem ke své *in vivo* nízké vazbě na bílkoviny plazmy (< 1%) není pravděpodobné, že by decitabin vytěsňoval současně podávané léčivé přípravky z jejich vazby na bílkoviny plazmy. Ukázalo se, že *in vitro* je decitabin slabým inhibitorem transportu zprostředkovaného P-gp, a proto se neočekává, že by ovlivňoval transport současně podávaných léčivých přípravků, které jsou transportovány prostřednictvím P-gp (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí používat účinná antikoncepční opatření a zabránit během léčby přípravkem Dacogen otěhotnění. Odstup, po kterém je možno po ukončení léčby přípravkem Dacogen bezpečně otěhotnět, není znám. Muže je nutno poučit, že při léčbě přípravkem Dacogen a 3 měsíce po jejím ukončení musejí používat účinná antikoncepční opatření a nesmějí počít dítě (viz bod 5.3).

Používání decitabinu s hormonální antikoncepcí nebylo studováno.

Těhotenství

Pro používání přípravku Dacogen těhotnými ženami nejsou k dispozici adekvátní údaje. Studie ukázaly, že decitabin je teratogenní u potkanů a myši (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku se Dacogen nesmí používat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci. Používá-li se Dacogen během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby tímto léčivým přípravkem, je nutno ji upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se decitabin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Dacogen je během kojení kontraindikován; je-li tedy nutná léčba tímto přípravkem, je nutno kojení ukončit (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu decitabinu na fertilitu u člověka. V neklinických studiích na zvířatech měnil decitabin samčí plodnost a byl mutagenní. Vzhledem k možnosti neplodnosti v důsledku léčby přípravkem Dacogen by se před zahájením léčby měli muži poradit o možnosti uchování spermatu a ženy ve fertilním věku by měly konzultovat možnost uchování zmražených vajíček.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dacogen má středně významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit, že se u nich během léčby mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako anemie. Proto je při řízení nebo obsluze strojů nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 35\%$) byly pyrexie, anemie a trombocytopenie.

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 20\%$) zahrnovaly pneumonii, trombocytopenii, neutropenii, febrilní neutropenii a anemii.

V klinických studiích se nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí během léčby nebo do 30 dnů po podání poslední dávky studovaného přípravku vyskytly u 30% pacientů léčených přípravkem Dacogen a u 25% pacientů léčených srovnávacím přípravkem.

Ve skupině s přípravkem Dacogen byl vyšší výskyt ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům u žen ve srovnání s muži (43% proti 32%).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené u 293 pacientů s AML léčených přípravkem Dacogen jsou uvedeny v tabulce 1. Následující tabulka uvádí údaje z klinických studií u AML a z postmarketingových zkušeností. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle četnosti. Četnosti výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající četností.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované u přípravku Dacogen

Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti (všechny stupně)	Nežádoucí účinek	Frekvence	
			všechny stupně (%)	stupně 3 – 4 ^a (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	pneumonie [*]	24	20
		infekce močových cest [*]	15	7
		všechny ostatní infekce (virové, bakteriální, mykotické) ^{*, b, c, d}	63	39
	Časté	septický šok [*]	6	4
		sepsy [*]	9	8
sinusitida		3	1	
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	febrilní neutropenie [*]	34	32
		neutropenie [*]	32	30
		trombocytopenie ^{*, e}	41	38
		anemie	38	31
	leukopenie	20	18	
Méně časté	pancytopenie [*]	< 1	< 1	
Poruchy imunitního systému	Časté	hypersezitivita včetně anafylaktické reakce ^f	1	< 1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy	16	1
Srdeční poruchy	Méně časté	kardiomyopatie	< 1	< 1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	epistaxe	14	2
	Není známo	intersticiální plicní onemocnění	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	průjem	31	2
		zvracení	18	1
		nausea	33	< 1
	Časté	stomatitida	7	1
Není známo	enterokolitida, včetně neutropenické kolitidy, zánět céka [*]	není známo	není známo	
Hepatobiliární poruchy	Velmi časté	abnormální hepatální funkce	11	3
	Není známo	hyperbilirubinémie ^g	5	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom)	< 1	NA
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	pyrexie	48	9

^a Obecná terminologická kritéria Worst National Cancer Institute pro vyjádření stupně nežádoucích účinků.

^b Kromě pneumonie, infekcí močových cest, sepsy, septického šoku a sinusitidy.

^c V hodnocení DACO-016 byly nejčastěji hlášené "ostatní infekce": orální herpes, orální kandidóza, faryngitida, infekce horních cest dýchacích, celulitida, bronchitida, nasofaryngitida.

^d Včetně infekční enterokolitidy

^e Včetně krvácení spojeného s trombocytopenií, zahrnuje i fatální případy.

^f Včetně preferovaných terminů hypersenzitivita, léková hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktický šok, anafylaktoidní reakce, anafylaktoidní šok.

^g V klinických studiích s AML a myelodysplastickým syndromem (MDS) byla frekvence hlášení hyperbilirubinémie 11% pro všechny stupně a 2% pro stupeň 3-4.

* Zahrnuje účinky s fatálním koncem.

NA = neaplikovatelné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené hematologické nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Dacogen zahrnovaly febrilní neutropenii, trombocytopenii, neutropenii, anemii a leukopenii.

U pacientů léčených decitabinem byly v souvislosti se závažnou trombocytopenií hlášeny závažné krvácivé nežádoucí účinky, z nichž některé skončily úmrtím, jako je krvácení do centrálního nervového systému (CNS) (2%) a krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) (2%).

Hematologické nežádoucí účinky se zvládají rutinním monitorováním kompletního krevního obrazu a včasným zavedením podpůrných opatření. Podpůrná opatření zahrnují profylaktické podání antibiotik a/nebo podpůrného růstového faktoru (např. G-CSF) u neutropenie a transfuze u anemie nebo trombocytopenie podle příslušných doporučení. Situace, kdy je nutno přerušit podávání decitabinu, jsou popsány v bodu 4.2.

Nežádoucí účinky infekce a infestace

U pacientů léčených decitabinem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky spojené s infekcemi s potenciálně fatálním koncem, jako septický šok, sepse, pneumonie a jiné infekce (virové, bakteriální a mykotické).

Gastrointestinální poruchy

Během léčby decitabinem byly hlášeny výskyty enterokolitidy, včetně neutropenické kolitidy a zánětu céka. Enterokolitida může vést k septickým komplikacím a může být spojena s fatálními následky.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů užívajících decitabin byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně plicních infiltrací, způsobujících pneumonii a plicní fibrózu) bez známek infekční etiologie.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na omezených údajích o bezpečnosti ze studie fáze I/II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen u pediatrických pacientů (ve věku 1 rok až 14 let) s relabující nebo refrakterní akutní myeoidní leukemií (n = 17) (viz bod 5.1). V této pediatrické studii nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní signál.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním u člověka nejsou přímé zkušenosti a neexistuje specifické antidotum. Z prvních údajů z klinických studií publikovaných v literatuře však byla u dávek více než 20 krát vyšších, než je současná terapeutická dávka, hlášena zvýšená myelosuprese zahrnující prolongovanou neutropenii a trombocytopenii. Toxicita se pravděpodobně projeví jako prohloubení nežádoucích účinků, primárně myelosuprese. Léčba předávkování je podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, analoga pyrimidinu, ATC kód: L01BC08

Mechanismus účinku

Decitabin (5-aza-2'-deoxycytidin) je analogem deoxynukleosidu cytidinu, který v nízkých dávkách selektivně inhibuje DNA methyltransferázy, což vede k hypomethylaci genových promotorů a dále může vést k reaktivaci genů potlačujících růst tumoru, indukci buněčné diferenciaci nebo stárnutí buněk následovanému programovou buněčnou smrtí.

Klinická účinnost a bezpečnost

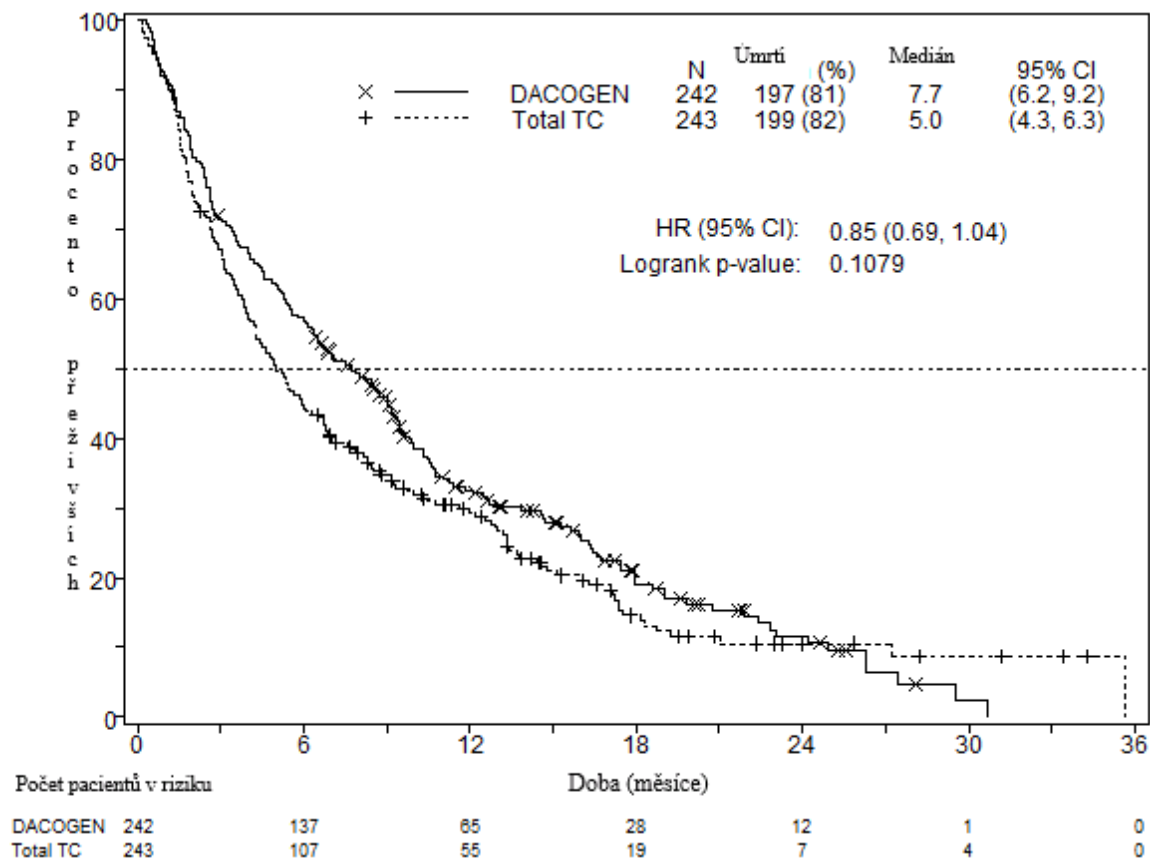
Používání přípravku Dacogen bylo studováno v otevřené randomizované multicentrické studii fáze 3 (DACO-016) u pacientů s nově diagnostikovanou *de novo* nebo sekundární AML podle klasifikace WHO. Dacogen (n = 242) byl srovnáván s vybranou léčbou (TC, n = 243), která sestávala podle výběru pacienta, na základě doporučení lékaře, buď pouze z podpůrné léčby (n = 28, 11,5%) nebo 20 mg/m² cytarabinu subkutánně jednou denně po dobu 10 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny (n = 215, 88,5%). Dacogen byl podáván jako 1 hodinová intravenózní infuze v dávce 20 mg/m² jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny.

Jak ukazují následující výchozí charakteristiky, pacienti, kteří byli považováni za vhodné pro standardní indukční chemoterapii, nebyli do této studie zahrnuti. Medián věku ve vhodné populaci (ITT) byl 73 let (rozmezí 64 až 91 let). Třicet šest procent pacientů mělo na počátku cytogenetiku se špatným rizikem. Zbývající pacienti měli cytogenetiku se středním rizikem. Pacienti s výhodnou cytogenetikou nebyli do této studie zahrnuti. Dvacet pět procent pacientů mělo ECOG skóre ≥ 2 . Osmdesát jedno procento pacientů mělo závažná další onemocnění (např. infekci, srdeční onemocnění, onemocnění plic). Rozdělení pacientů léčených přípravkem Dacogen podle rasy bylo 209 (86,4%) bělochů a 33 (13,6%) asiátů.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo celkové přežití. Sekundárním cílovým parametrem byl výskyt kompletní remise, který byl hodnocen nezávislým odborníkem. Terciárními cílovými parametry byly přežití bez progresu a přežití bez příhod.

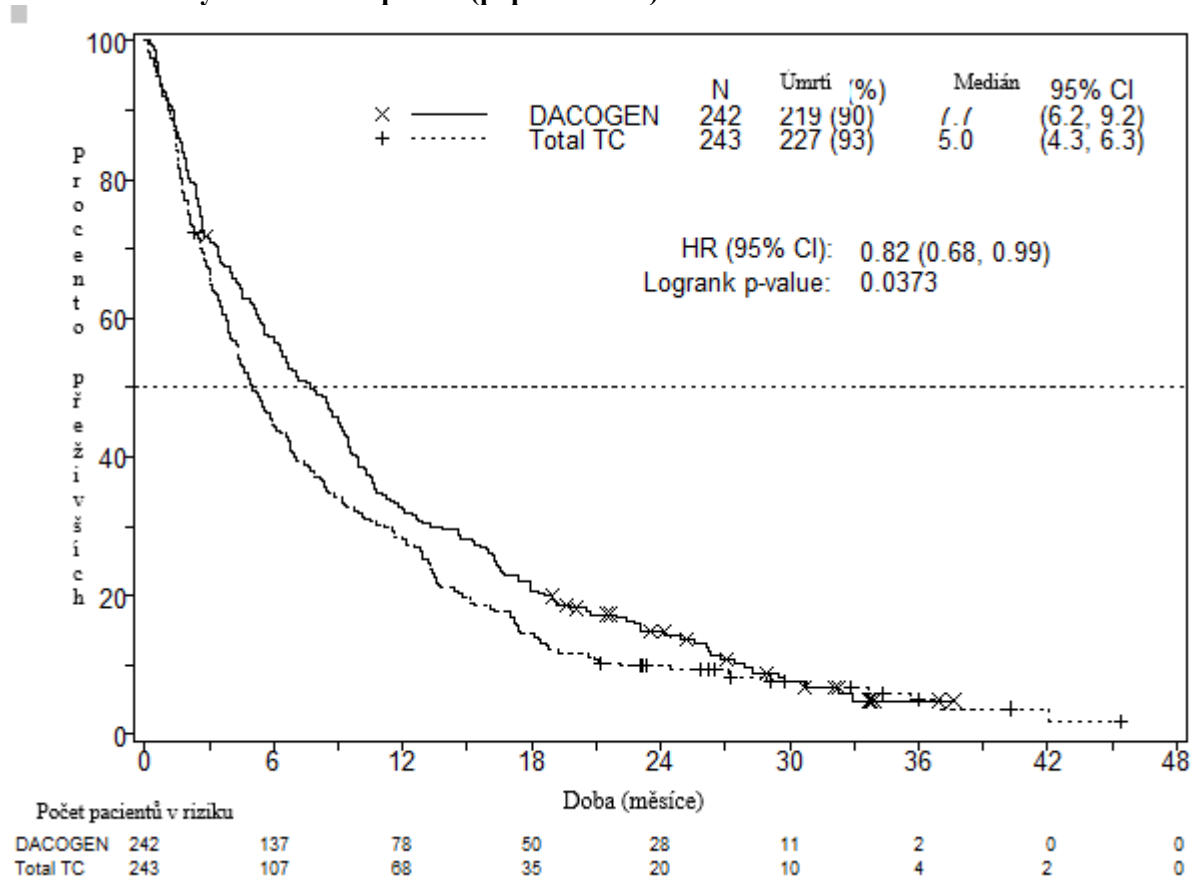
Medián doby celkového přežití v této ITT populaci byl 7,7 měsíce u pacientů léčených přípravkem Dacogen ve srovnání s 5,0 měsíci u pacientů v rameni TC (poměr rizika 0,85; 95% CI: 0,69, 1,04; p = 0,1079). Rozdíl nedosáhl statistické významnosti, existoval však trend ke zlepšení přežití s 15% redukcí rizika úmrtí u pacientů léčených v rameni s přípravkem Dacogen (obrázek 1). Po úpravě kvůli současné léčbě potenciálně modifikující onemocnění (tj. indukční chemoterapii nebo podávání hypomethylující látky) ukázala analýza celkového přežití 20% snížení rizika úmrtí u pacientů v rameni s přípravkem Dacogen [poměr rizika = 0,80; CI: 0,64, 0,99), p = 0,0437)].

Obrázek 1 Celkové přežití (populace ITT)



V analýze údajů o přežití z dalšího 1 roku prokázal účinek přípravku Dacogen na celkové přežití klinické zlepšení ve srovnání s ramenem TC (7,7 měsíce proti 5,0 měsícům, poměr rizika = 0,82; CI: 0,68, 0,99, nominální hodnota p = 0,0373, obrázek 2).

Obrázek 2 Analýza celkového přežití (populace ITT)



Na základě počáteční analýzy u ITT populace bylo dosaženo statisticky významného rozdílu u výskytu kompletní remise (CR + CRp) ve prospěch pacientů v rameni s přípravkem Dacogen, 17,8% (43/242), ve srovnání s ramenem TC, 7,8% (19/243); rozdíl v léčbě 9,9% (95% CI: 4,07, 15,83), $p = 0,0011$. Medián doby do nejlepší odpovědi a medián trvání nejlepší odpovědi u pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRp, byly 4,3 měsíce, resp. 8,3 měsíce. Doba bez progresu byla signifikantně delší u pacientů v rameni s přípravkem Dacogen, 3,7 měsíce (95% CI: 2,7, 4,6), ve srovnání s pacienty v rameni TC, 2,1 měsíce (95% CI: 1,9, 3,1); poměr rizika 0,75 (95% CI: 0,62, 0,91), $p = 0,0031$. Tyto výsledky i ostatní výstupy popisuje tabulka 2.

Tabulka 2: Další výstupy účinnosti ve studii DACO-016 (populace ITT)

Výstupy	Dacogen n = 242	TC (kombinovaná skupina) n = 243	hodnota p
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 = kompletní remise; CRp = kompletní remise s nekompletním obnovením trombocytů, EFS = přežití bez příhod, PFS = přežití bez progresu, OR = odds ratio, HR = poměr rizika
- = nehodnotitelné

^a hlášeno jako medián v měsících

^b 95% interval spolehlivosti

Celkové přežití a výskyt kompletní remise u předem specifikovaných podskupin spojených s onemocněním [tj. cytogenetické riziko, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre, věk, typ AML a počáteční hodnota počtu blastů v kostní dřeni] byly konzistentní s výsledky pro celkovou studijní populaci.

U pacientů léčených přípravkem Dacogen (11%, 24/223) došlo ke zhoršení hyperglykemie ve srovnání s pacienty v rameni TC (6%, 13/212).

Užití přípravku Dacogen jako zahajovací léčby bylo hodnoceno také v otevřené studii fáze 2 s jedním ramenem (DACO-017) u 55 pacientů > 60 let s AML podle klasifikace WHO. Primárním cílovým parametrem byl výskyt kompletní remise (CR), který byl hodnocen nezávislým odborníkem. Sekundárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití. Dacogen byl podáván 1 hodinovou intravenózní infuzí v dávce 20 mg/m² jednou denně po dobu 5 po sobě jdoucích dnů opakovaně každé 4 týdny. V analýze ITT byl u pacientů léčených přípravkem Dacogen pozorovaný podíl CR 23,6% (95% CI: 13,2, 37) u 13/55 pacientů. Medián doby do CR byl 4,1 měsíce a střední doba trvání CR byla 18,2 měsíce. Medián celkového přežití v populaci ITT byl 7,6 měsíce (95% CI: 5,7, 11,5).

Účinnost a bezpečnost přípravku Dacogen nebyly hodnoceny u pacientů s akutní promyelocytární leukémií nebo leukémií CNS.

Pediatrická populace

Otevřená, multicentrická studie fáze I/II hodnotila bezpečnost a účinnost přípravku Dacogen v sekvenčním podávání s cytarabinem u dětí ve věku 1 měsíc až < 18 let s relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukémií. Do studie bylo zařazeno celkem 17 subjektů, které dostávaly přípravek Dacogen v dávce 20 mg/m², přičemž 9 subjektů dostávalo cytarabin v dávce 1 g/m² a 8 subjektů dostávalo cytarabin podávaný v maximální tolerované dávce 2 g/m². Všechny subjekty hodnocenou léčbu vysadily. Důvody k vysazení léčby zahrnovaly progresi onemocnění (12 [70,6 %] subjektů), subjekty postupující k transplantaci (3 [17,6 %]), rozhodnutí zkoušejícího (1 [5,9 %]) a „jiné“ (1 [5,9 %]). Hlášené nežádoucí příhody byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku Dacogen u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto negativních výsledků se přípravek Dacogen u dětí s akutní myeloidní leukémií ve věku < 18 let používat nemá, jelikož nebyla prokázána účinnost (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry (PK) decitabinu v populaci byly odvozeny ze 3 klinických studií u 45 pacientů s AML nebo myelodysplastickým syndromem (MDS), ve kterých byl použit 5 denní režim. V každé studii byla PK decitabinu hodnocena pátý den prvního léčebného cyklu.

Distribuce v organismu

Farmakokinetika decitabinu po intravenózním podání 1 hodinovou infuzí byla popsána lineárním dvoukompartmentovým modelem charakterizovaným rychlou eliminací z centrálního kompartmentu a relativně pomalou distribucí z periferního kompartmentu. Farmakokinetické parametry pro typického pacienta (hmotnost 70 kg/povrch těla 1,73 m²) jsou uvedeny v tabulce 3 níže.

Tabulka 3: Souhrn analýzy PK v populaci u typického pacienta dostávajícího denně 1 hodinovou infuzi přípravku Dacogen 20 mg/m² po dobu 5 dnů každé 4 týdny

Parametr^a	Předpokládaná hodnota	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
$V_{d_{ss}}$ (l)	116	84,1 - 153
CL (l/hod)	298	249 - 359

^a Celková dávka v cyklu byla 100 mg/m²

Decitabin vykazuje lineární PK a po intravenózní infuzi je rovnovážných koncentrací dosaženo během 0,5 hodiny. Podle modelové simulace byly PK parametry nezávislé na čase (tj. neměnily se během cyklů) a při tomto dávkovacím režimu nebyla pozorována žádná akumulace. Vazba decitabinu na bílkoviny plazmy je zanedbatelná (< 1%). $V_{d_{ss}}$ decitabinu u pacientů s tumorem ukazuje na distribuci do periferních tkání. Nebyl pozorován žádný náznak závislosti na věku, clearance kreatininu, celkovém bilirubinu nebo onemocnění.

Biotransformace

Intracelulárně je decitabin aktivován prostřednictvím fosfokinázových aktivit sekvenční fosforylací na odpovídající trifosfát, který je dále inkorporován DNA-polymerázou. *In vitro* údaje o metabolismu a výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka ukazují, že na biotransformaci decitabinu se nepodílí systém cytochromů P450. Primární cestou metabolismu je pravděpodobně deaminace pomocí cytidin-deaminázy v játrech, ledvinách, epitelu střeva a v krvi. Výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka ukázaly, že nezměněný decitabin v plazmě odpovídá přibližně 2,4% celkové radioaktivity v plazmě. Předpokládá se, že největší cirkulující metabolity v plazmě nejsou farmakologicky aktivní. Přítomnost těchto metabolitů v moči spolu s velkou celkovou clearance a nízkou urinární sekrecí nezměněného decitabinu do moči (~4% dávky) ukazuje, že decitabin se *in vivo* patrně biotransformuje. *In vitro* studie ukazují, že decitabin neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP 450 až do více než 20 násobku pozorované terapeutické maximální koncentrace v plazmě (C_{max}). Z tohoto důvodu se nepředpokládají metabolické lékové interakce zprostředkované CYP a decitabin pravděpodobně neinteraguje s látkami metabolizovanými touto cestou. Dále *in vitro* údaje ukazují, že decitabin je slabým substrátem P-gp.

Eliminace

Průměrná plazmatická clearance po intravenózním podání u pacientů s tumorem byla > 200 l/hod se střední interindividuální variabilitou [variační koeficient (CV) je přibližně 50%]. Zdá se, že vylučování nezměněného léčiva hraje v eliminaci decitabinu pouze malou roli.

Výsledky ze studie hmotnostní bilance s ¹⁴C-decitabinem u pacientů s tumorem ukázaly, že 90% podané dávky decitabinu (4% nezměněného léčiva) se vylučuje do moči.

Další informace pro zvláštní populace

Účinky poruchy funkce ledvin nebo jater, pohlaví, věku nebo rasy na farmakokinetiku decitabinu nebyly formálně hodnoceny. Informace pro zvláštní populace byly odvozeny z farmakokinetických údajů ze 3 studií citovaných výše a z 1 studie fáze 1 u pacientů s MDS (n = 14, 15 mg/m² x 3 hodiny 1x za 8 hodin x 3 dny).

Starší osoby

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika decitabinu není závislá na věku (hodnocené rozmezí 40 až 87 let; medián 70 let).

Pediatriká populace

Populační farmakokinetická analýza decitabinu prokázala, že po zohlednění velikosti těla není žádný rozdíl mezi farmakokinetickými parametry decitabinu u pediatrických pacientů s akutní myeloidní leukemií a dospělými s akutní myeloidní leukemií nebo myelodysplastickým syndromem.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza neukázala klinicky významné rozdíly mezi muži a ženami.

Rasa

Většina hodnocených pacientů byli běloši. Populační farmakokinetická analýza decitabinu však naznačuje, že rasa nemá na expozici decitabinu pozorovatelný vliv.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika decitabinu nebyla u pacientů s poruchou funkce jater formálně hodnocena. Výsledky ze studie hmotnostní bilance u člověka a *in vitro* experimentů citovaných výše ukazují, že na biotransformaci decitabinu se pravděpodobně nepodílí enzymy CYP. Omezené údaje z farmakokinetiky v populaci navíc neukazují na žádné významné závislosti PK parametrů na koncentraci celkového bilirubinu, přestože hodnoty celkového bilirubinu se dost lišily. Expozice decitabinu tedy u pacientů s poruchou funkce jater není pravděpodobně ovlivněna.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika decitabinu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin formálně hodnocena. Populační farmakokinetická analýza omezených údajů o decitabinu nenaznačuje žádné závislosti PK parametrů na normalizované clearance kreatininu, indikátoru funkce ledvin. Expozice decitabinu tedy u pacientů s poruchou funkce ledvin není pravděpodobně ovlivněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S decitabinem nebyly provedeny formální studie kancerogenity. Podklady z literatury naznačují, že decitabin má kancerogenní potenciál. Dostupné údaje z *in vitro* a *in vivo* studií dostatečně prokazují, že decitabin má genotoxický potenciál. Údaje z literatury také ukazují, že decitabin má nežádoucí účinky na všechny aspekty reprodukčního cyklu, včetně fertility, embryofetálního vývoje a postnatálního vývoje. Studie toxicity ve více cyklech s opakovanou dávkou u potkanů a králíků ukazují, že primární toxicitou byla myelosuprese, včetně účinků na kostní dřev, která byla po ukončení léčby reverzibilní. Byla pozorována také gastrointestinální toxicita a u samců testikulární atrofie, která se během naplánovaného regeneračního období nezlepšila. Decitabin podaný novorozencům/mladým potkanům vykázal srovnatelný profil celkové toxicity jako u starších potkanů. Při léčbě novorozenců/mladých potkanů dávkami vyvolávajícími myeloupresi nebyly neurobehaviorální vývoj a reprodukční kapacita ovlivněny. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan draselný (E 340)

Hydroxid sodný (E 524)

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Během 15 minut po rekonstituci je nutno dále zředit koncentrát (v 10 ml sterilní vody pro injekci) studeným (2 °C – 8 °C) infuzním roztokem. Takto připravený zředěný roztok pro intravenózní infuzi lze před podáním uchovávat při teplotě 2 °C – 8 °C maximálně 3 hodiny a poté až 1 hodinu při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit během výše uvedeného období. Dodržení doporučené doby uchovávání a ujištění se, že k rekonstituci došlo za aseptických podmínek, je v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20 ml čirá bezbarvá injekční lahvička ze skla třídy I s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s odtrhovacím plastovým krytem obsahující 50 mg decitabinu.

Obsah balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Je nutno se vyvarovat styku kůže s roztokem a používat ochranné rukavice. Je nutno přijmout standardní postupy pro zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky.

Postup rekonstituce

Prášek se rekonstruuje asepticky 10 ml vody pro injekci. Po rekonstituci obsahuje jeden ml přibližně 5 mg decitabinu a má pH 6,7 až 7,3. Během 15 minut po rekonstituci je nutno roztok dále zředit studeným infuzním roztokem (roztokem chloridu sodného 9 mg/ml [0,9%] nebo 5% roztokem glukózy na injekci) na výslednou koncentraci 0,15 až 1,0 mg/ml. Doba použitelnosti a podmínky uchovávání po rekonstituci viz bod 6.3.

Pro infuzi přípravku Dacogen se nesmí použít stejný intravenózní vstup/port jako pro další léčivé přípravky.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je pouze k jednorázovému užití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/792/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2012
Datum posledního prodloužení: 22. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. února 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.