

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dacogen 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

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

Et hvidt til næsten hvidt frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

I en behandlingscyklus administreres Dacogen i en dosis på 20 mg/m² legemsoverflade som intravenøs infusion over 1 time, hvilket gentages dagligt 5 dage i træk (dvs. i alt 5 doser pr. behandlingscyklus). Den totale døgndosis må ikke overstige 20 mg/m², og den totale dosis pr. behandlingscyklus må ikke overstige 100 mg/m². Hvis en dosis springes over, bør behandlingen genoptages snarest muligt. Denne cyklus bør gentages hver 4. uge afhængigt af patientens kliniske respons og den observerede toksicitet. Det anbefales, at patienterne behandles i mindst 4 cyklusser. Imidlertid kan det tage mere end 4 cyklusser at opnå en komplet eller partiel remission. Behandlingen kan fortsættes, så længe patienten udviser respons eller fortsat har gavn af behandlingen, eller så længe sygdommen er stabiliseret, dvs. ved fravær af åbenlys progression.

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

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

Behandling af myelosuppression og tilstødende komplikationer

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myelosuppression

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

I kliniske studier havde de fleste patienter grad 3/4-myelodepression ved baseline. Ved grad 2-anomalier forekom der forværring af myelosuppression hos de fleste patienter og hyppigere end hos patienter med anomalier af grad 1 eller 0 ved baseline. Myelosuppression, der skyldes Dacogen, er reversibel. Fuld blodstatus og trombocyt $< 25.000/\mu\text{l}$ bør bestemmes regelmæssigt i henhold til klinisk behov og

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

Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Hjertesygdom

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

Differentieringssyndrom

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

Hjælpemidler

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle kliniske interaktionsstudier med decitabin.

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

Co-administrerede lægemidlers virkning på decitabin

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

Decitabins virkning på co-administrerede lægemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

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

Anvendelse af decitabin sammen med hormonal kontraception er ikke undersøgt.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

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

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

Tabel 1: Bivirkninger påvist med Dacogen

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske bivirkninger

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

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

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

Bivirkninger i form af infektioner og parasitære sygdomme

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

Mave-tarmsygdomme

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

Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum

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

Differentieringssyndrom

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

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk erfaring

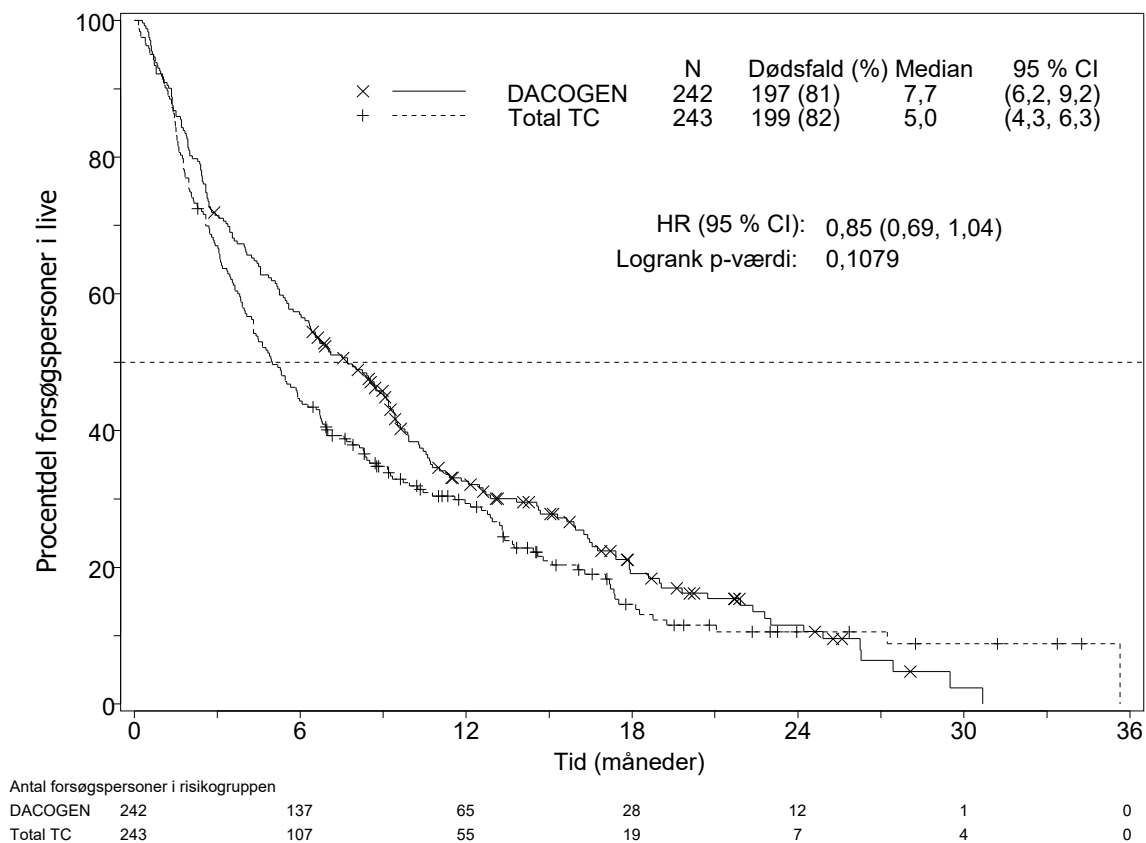
Anvendelse af Dacogen blev studeret i et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie (DACO-016) hos forsøgspersoner med nydiagnosticeret de novo eller sekundær AML i henhold til WHO-klassifikationen. Dacogen (n = 242) blev sammenlignet med den valgte behandling (TC, n = 243), der bestod af patientens valg i henhold til lægens råd om enten understøttende pleje alene (n = 28, 11,5 %) eller 20 mg/m² cytarabin subkutant en gang dagligt 10 dage i træk, hvilket blev gentaget hver 4. uge (n = 215, 88,5 %). Dacogen blev administreret over 1 time som intravenøs infusion af 20 mg/m² en gang dagligt 5 dage i træk hver 4. uge.

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

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

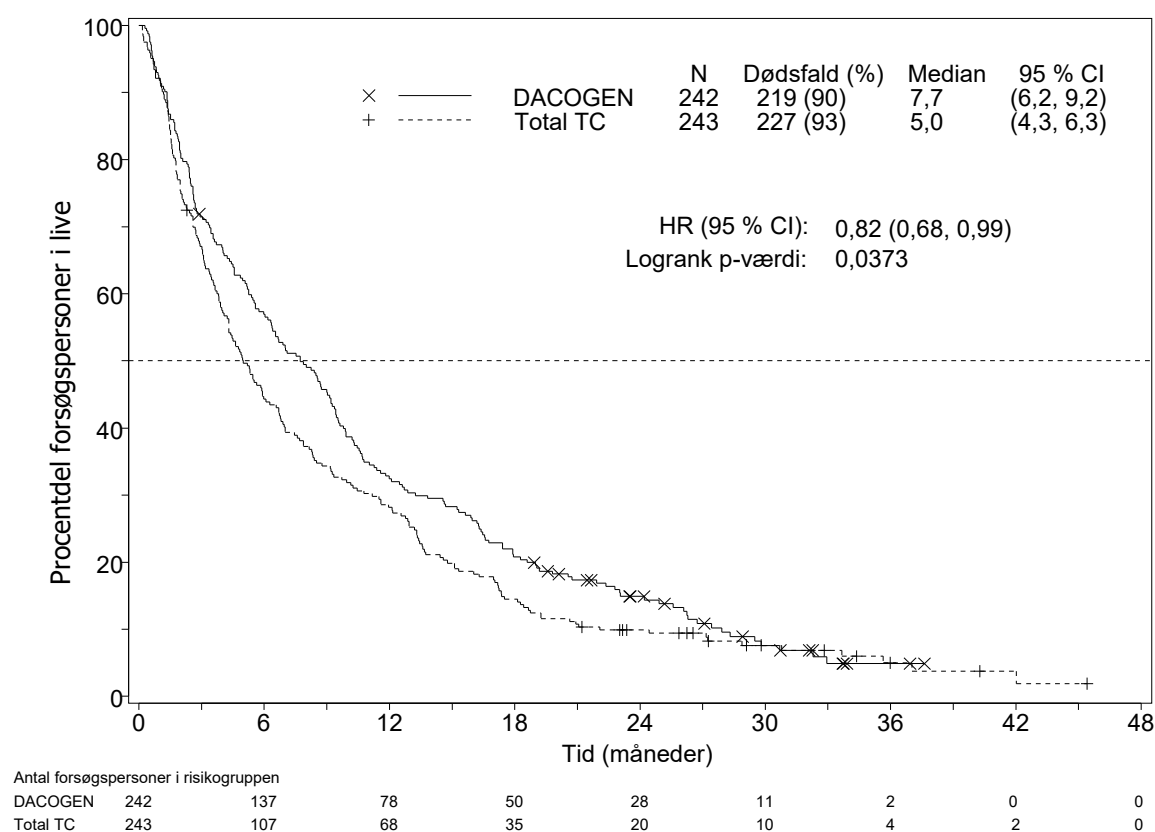
Median samlet overlevelse i ITT-populationen var 7,7 måneder hos forsøgspersoner, der fik Dacogen, sammenlignet med 5,0 måneder hos forsøgspersoner i TC-gruppen (hazard ratio 0,85; 95 % CI: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Forskellen var ikke statistisk signifikant, men der var en tendens til forbedring af overlevelse med 15 % reduktion i risikoen for død hos forsøgspersoner i Dacogen-gruppen (figur 1). Efter censurering af potentielt sygdomsmodificerende behandling (dvs. induktionskemoterapi eller hypometylerende middel) viste analysen for samlet overlevelse 20 % reduktion af risikoen for død hos forsøgspersoner i Dacogen-gruppen [HR = 0,80, (95 % CI: 0,64, 0,99, p-værdi = 0,0437)].

Figur 1 Samlet overlevelse (ITT-populationen)



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

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



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

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

Udfald	Dacogen n = 242	TC (samlet gruppe) n = 243	p-værdi
CR + CRp	43 (17,8 %)	19 (7,8 %)	0,0011
	ELLER = 2,5 (1,40; 4,78) ^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 = komplet remission; CRp = komplet remission med inkomplet normalisering af trombocytal, EFS = overlevelse uden hændelser, PFS = progressionsfri overlevelse, OR = odds ratio, HR = hazard ratio

- = Ikke evaluerbar

^a Rapporteret som median måneder

^b 95 % konfidensintervaller

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

Anvendelse af Dacogen til initial behandling blev også evalueret i et åbent fase 2-studie med en enkelt gruppe (DACO-017) hos 55 forsøgspersoner > 60 år med AML i henhold til WHO-klassifikationen. Det primære endepunkt var komplet remission (CR), og det blev vurderet af uafhængige eksperter. Studiets sekundære endepunkt var samlet overlevelse. Dacogen blev administreret over 1 time som intravenøs infusion af 20 mg/m² en gang dagligt 5 dage i træk hver 4. uge. I ITT-analysen var forekomsten af komplet remission på 23,6 % (95 % CI: 13,2, 37) hos 13/55 forsøgspersoner, der fik Dacogen. Median tid til CR var 4,1 måneder, og median varighed af CR var 18,2 måneder. Median samlet overlevelse i ITT-populationen var 7,6 måneder (95 % CI: 5,7, 11,5).

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

Pædiatrisk population

Et fase I/II åbent multicenterstudie evaluerede Dacogens sikkerhed og virkning ved sekventiel administration med cytarabin hos børn i alderen 1 måned til < 18 år med recidiverende eller refraktær AML. I dette studie blev der sammenlagt inkluderet 17 forsøgspersoner, som fik Dacogen 20 mg/m², hvoraf 9 forsøgspersoner fik cytarabin 1 g/m² og 8 forsøgspersoner fik den maksimalt tolererede dosis på 2 g/m² cytarabin. Forsøgsbehandlingen blev seponeret hos alle forsøgspersoner. Årsagerne til seponering af behandlingen omfattede sygdomsprogression (12 [70,6 %] forsøgspersoner), at forsøgspersonerne overgik til transplantation (3 [17,6 %]), investigators beslutning (1 [5,9 %]) og "andet" (1 [5,9 %]). De rapporterede bivirkninger var i overensstemmelse med Dacogens kendte sikkerhedsprofil hos voksne (se pkt. 4.8). På baggrund af disse negative resultater må Dacogen ikke anvendes til børn med AML i alderen < 18 år, da virkningen ikke er klarlagt (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Fordeling

Decitabins farmakokinetik efter intravenøs administration over 1 time blev beskrevet ved hjælp af en lineær 3-kompartimentmodel kendetegnet ved hurtig elimination fra det centrale kompartment og ved relativt langsom distribution fra det perifere kompartment. Decitabins PK parametre for en typisk patient (vægt 70 kg/legemsoverflade 1,73 m²) fremgår af tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Oversigt over populationsfarmakokinetisk analyse af en typisk patient, der fik en daglig infusion over 1 time af Dacogen 20 mg/m² i 5 dage hver 4. uge

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

^a Den samlede dosis pr. cyklus var 100 mg/m²

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Virkningerne af nedsat nyre- eller leverfunktion, køn, alder eller race på decitabins farmakokinetik er ikke undersøgt formelt. Oplysninger om særlige populationer stammede fra farmakokinetiske data fra de 3 studier angivet ovenfor og fra et fase 1-studie med forsøgspersoner med MDS (N = 14; 15 mg/m² over 3 timer hver 8. time i 3 dage).

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Køn

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

Race

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas:

3 år.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

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

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anbefalet fremgangsmåde for sikker håndtering

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

Rekonstitutionsmetode

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

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

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/792/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dacogen 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
decitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 50 mg decitabin.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 5 mg decitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: kaliumdihydrogenphosphat (E340), natriumhydroxid (E524) og saltsyre.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnet hætteglas: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Se indlægssedlen for information om holdbarheden af det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/792/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Dacogen 50 mg pulver til infusionsvæske
decitabin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg

6. ANDET

Cytostatikum

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dacogen 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning decitabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dacogen
3. Sådan skal du bruge Dacogen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sådan virker Dacogen

Dacogen er et lægemiddel til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof ”decitabin”.

Hvad Dacogen anvendes til

Dacogen anvendes til behandling af en kræftform, der kaldes akut myeloid leukæmi eller AML. Denne form for kræft påvirker dine blodlegemer. Du vil få Dacogen, når du har fået stillet diagnosen AML. Lægemidlet anvendes til voksne.

Sådan virker Dacogen

Dacogen virker ved at hindre kræftceller i at vokse. Desuden dræber det kræftceller.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål om, hvordan Dacogen virker, eller hvorfor du har fået dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dacogen

Brug ikke Dacogen

- hvis du er allergisk over for decitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dacogen (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Dacogen, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Dacogen, hvis du

- har et lavt antal blodplader, røde blodlegemer eller hvide blodlegemer,
- har en infektion,
- har en leversygdom,
- har en alvorlig nyresygdom,

- har en hjertesygdom.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Dacogen, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Dacogen kan forårsage en alvorlig immunreaktion, som kaldes ”differentieringssyndrom” (se afsnit 4 ”Bivirkninger”).

Prøver og kontroller

Før du begynder på behandling med Dacogen og ved starten på hver cyklus, skal du have udført en række blodprøver. Disse blodprøver er for at kontrollere:

- at du har nok blodlegemer, og
- at din lever- og nyrefunktion er i orden.

Tal med lægen om, hvad resultaterne af dine blodprøver betyder.

Børn og unge

Dacogen bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Dacogen

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler. Dacogen kan påvirke behandlingen med anden medicin, og/eller anden medicin kan påvirke behandlingen med Dacogen.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.
- Du må ikke få Dacogen, hvis du er gravid, da det kan skade dit barn. Hvis du kan blive gravid, vil din læge bede dig om at tage en graviditetstest, inden din behandling med Dacogen påbegyndes. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med Dacogen.
- Du må ikke amme, mens du får Dacogen, da det ikke vides, om medicinen går over i modermælken.

Frugtbarhed og prævention til mænd og kvinder

- En mand bør ikke gøre en kvinde gravid, mens han får Dacogen.
- Mænd bør bruge sikker prævention under behandlingen og i op til tre måneder efter dens afslutning.
- Tal med din læge, hvis du ønsker at nedfryse din sæd før behandlingens start.
- Kvinder, som kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen, og i 6 måneder efter at behandlingen er afsluttet.
- Tal med din læge, hvis du ønsker at nedfryse dine æg før behandlingens start.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive træt eller svag, når du har fået Dacogen. I så fald må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller bruge maskiner.

Dacogen indeholder kalium og natrium

- Dette lægemiddel indeholder 0,5 mmol kalium i hvert hætteglas. Efter klargøring af lægemidlet indeholder det mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. det kan anses som værende ”kaliumfrit”.
- Dette lægemiddel indeholder 0,29 mmol (6,67 mg) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert hætteglas. Efter klargøring af lægemidlet indeholder det mellem 13,8 mg og 138 mg natrium pr. dosis. Dette svarer til 0,7-7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Tal med lægen, hvis du er på en saltfattig diæt.

3. Sådan skal du bruge Dacogen

Du vil få Dacogen af en læge eller sygeplejerske, som er uddannet i at give denne type medicin.

Hvor meget skal du have

- Lægen fastsætter den rette dosis Dacogen til dig. Den vil afhænge af din højde og vægt (legemsoverflade).
- Dosis er 20 mg/m² legemsoverflade.
- Du får Dacogen hver dag i 5 dage, hvorefter der er 3 ugers pause uden medicin. Det kaldes en behandlingscyklus, og den gentages hver 4. uge. Du vil normalt få mindst 4 behandlingscykluser.
- Din læge kan udsætte din dosis og ændre antallet af cykluser afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Sådan gives Dacogen

Opløsningen gives som drop (infusion) i en vene. Det tager 1 time.

Hvis du får mere Dacogen, end du skal

Du får dette lægemiddel af lægen eller sygeplejersken. I det usandsynlige tilfælde at du skulle få for meget (en overdosis), vil lægen holde øje med, om du får bivirkninger, og behandle disse efter behov.

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skal have Dacogen

Hvis du kommer til at springe en aftale over, skal du hurtigst muligt træffe en ny aftale. Dette skyldes, at det er vigtigt at overholde doseringsplanen, for at lægemidlet skal kunne virke så effektivt som muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Kontakt straks din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- feber det kan være tegn på en infektion, der skyldes et lavt antal hvide blodlegemer (meget almindelig).
- smerter i brystet eller åndenød (med eller uden feber og hoste): det kan være tegn på lungebetændelse (pneumoni) (meget almindelig) eller betændelse i lungerne (interstitiel lungesygdom [hyppighed ikke kendt]) eller sygdom i hjertemusklen (kardiomyopati [ikke almindelig]), der kan være ledsaget af hævede ankler, hænder, ben og fødder.
- blødning - herunder blod i afføringen. Det kan være tegn på blødning i mave eller tarm (almindelig).
- besvær med at bevæge sig, tale, forstå eller se, en pludselig voldsom hovedpine, krampeanfald, følelsesløshed eller svaghed i en lemsdel. Dette kan være et tegn på blødning i hovedet (almindelig).
- besvær med at trække vejret, hævede læber, kløe eller udslæt: dette kan være en reaktion, der skyldes allergi eller overfølsomhed (almindelig).
- Alvorlig immunreaktion (differentieringssyndrom), som kan medføre feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, udslæt, nedsat urinmængde, lavt blodtryk (hypotension), hævelser i arme eller ben og hurtig vægtøgning (ikke kendt).

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker en af disse alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger ved Dacogen:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- andre infektioner i enhver del af kroppen, der skyldes bakterier, virus eller svamp
- øget tendens til blødning eller blå mærker. Det kan være tegn på et fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- træthedsfølelse eller bleghed. Det kan være tegn på et fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- højt niveau af sukker i blodet
- hovedpine
- næseblod
- diarré
- opkastning
- kvalme
- feber
- unormal leverfunktion.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- blodinfektion, der skyldes bakterier. Det kan være tegn på et lavt antal hvide blodlegemer.
- ømhed i næsen eller snue, ømhed i bihulerne
- sår i munden eller på tungen
- forhøjet indhold af "bilirubin" i blodet.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer samt blodplader (pancytopeni)
- sygdom i hjertemusklens
- røde, hævede, smertefulde plamager på huden, feber, et øget antal hvide blodlegemer - det kan være tegn på "akut febril neutrofil dermatose" eller "Sweets syndrom".

Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- tarmbetændelse (enterocolitis, colitis og caecitis) med symptomer som mavesmerter, oppustethed eller diarré. Enterocolitis kan føre til komplikationer med infektion (septiske komplikationer) og kan være forbundet med dødelig udgang.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlige for at opbevare Dacogen.
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Efter opløsning skal koncentratet fortyndes yderligere inden for 15 minutter ved brug af kold infusionsvæske. Den fremstillede, fortyndede opløsning kan opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i op til maksimalt 3 timer efterfulgt af op til 1 time ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) før anvendelse.
- Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlige for at bortskaffe ikke anvendt Dacogen korrekt.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dacogen indeholder:

- Aktivt stof: decitabin. Et hætteglas med pulver indeholder 50 mg decitabin. Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder 1 ml koncentrat 5 mg decitabin.
- Øvrige indholdsstoffer: kaliumdihydrogenphosphat (E340), natriumhydroxid (E524) og saltsyre (til pH-justering). Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Dacogen er et hvidt til næsten hvidt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Det udleveres i et 20 ml hætteglas, der indeholder 50 mg decitabin. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.77 / +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

1. REKONSTITUTION

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

Pulveret bør rekonstitueres under aseptiske betingelser med 10 ml vand til injektionsvæsker. Efter rekonstitution indeholder 1 ml ca. 5 mg decitabin med pH 6,7 til 7,3. Inden for 15 minutter efter rekonstitutionen skal opløsningen fortyndes yderligere med kold (2 °C - 8 °C) infusionsvæske (natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] injektionsvæske eller 5 % glukoseopløsning til injektion) til en endelig koncentration på 0,15 til 1,0 mg/ml.

Se opbevaringsbetingelser og opbevaringstid efter rekonstitution i pkt. 5 i indlægssedlen.

2. ADMINISTRATION

Den rekonstituerede opløsning gives som intravenøs infusion over 1 time.

3. BORTSKAFFELSE

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug, og ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.