

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Decitabin.

Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml des Konzentrats 5 mg Decitabin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mmol Kalium (E 340) und 0,29 mmol Natrium (E 524).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung).

Weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Dacogen muss unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Chemotherapeutika begonnen werden.

Dosierung

Während eines Behandlungszyklus wird Dacogen mittels intravenöser Infusion täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche an 5 aufeinander folgenden Tagen gegeben (d. h. insgesamt 5 Dosen pro Behandlungszyklus). Die tägliche Gesamtdosis von 20 mg/m² sowie die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus von 100 mg/m² darf nicht überschritten werden. Falls eine Dosis versäumt wird, soll die Behandlung so bald wie möglich wieder aufgenommen werden. Unter Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der beobachteten Toxizität soll der Behandlungszyklus alle 4 Wochen wiederholt werden. Es wird eine Behandlung der Patienten für mindestens 4 Behandlungszyklen empfohlen; wobei es bis zum Erreichen einer kom-

pletten oder partiellen Remission länger als 4 Behandlungszyklen dauern kann. Die Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, solange ein Therapieansprechen, weiterhin ein klinischer Nutzen oder eine Stabilisierung der Krankheit aufzuweisen ist, d. h. solange keine offensichtliche Krankheitsprogression vorliegt.

Sollten nach 4 Behandlungszyklen die hämatologischen Werte (z. B. Thrombozytenzahl oder absolute Neutrophilenzahl) nicht dem Ausgangswert vor der Behandlung entsprechen oder sollte eine Krankheitsprogression vorliegen (Ansteigen der peripheren Blastenzahlen oder Verschlechterung der Blastenzahlen im Knochenmark), kann der Patient als Non-Responder eingestuft werden und andere Therapiemöglichkeiten als Alternative zu Dacogen in Erwägung gezogen werden.

Eine vorbeugende Medikation zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen wird zwar nicht standardmäßig empfohlen, kann jedoch bei Bedarf gegeben werden.

Behandlung einer Myelosuppression und damit verbundener Komplikationen

Myelosuppression und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einer Myelosuppression (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und febrile Neutropenie) sind, sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Patienten mit AML, häufig. Zu den Komplikationen einer Myelosuppression zählen Infektionen und Blutungen. Basierend auf der Entscheidung des behandelnden Arztes kann daher der Behandlungsbeginn verzögert sein, falls der Patient durch eine Myelosuppression bedingte Komplikationen zeigt, wie nachstehend beschrieben:

- Febrile Neutropenie (Körpertemperatur $\geq 38,5$ °C und absolute Neutrophilenzahl $< 1.000/\mu\text{l}$)
- Aktive virale, bakterielle oder Pilzinfektion (d. h. welche eine Behandlung mit intravenösen Antinfektiva oder andere umfangreiche unterstützende Behandlung erfordern)
- Blutungen (gastrointestinal, urogenital, pulmonal mit Thrombozytenzahlen $< 25.000/\mu\text{l}$ oder Blutungen innerhalb des zentralen Nervensystems)

Die Behandlung mit Dacogen kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die oben genannten Bedingungen gebessert oder unter entsprechender Behandlung (Antinfektiva, Transfusionen oder Wachstumsfaktoren) stabilisiert haben.

In klinischen Studien benötigte etwa ein Drittel der Patienten, die Dacogen erhielten, eine Dosisverzögerung. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacogen bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Studien mit Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde bisher nicht untersucht. Im Falle einer Ver-

schlechterung der Leberfunktion sollen die Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Studien mit Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde bisher nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Dacogen wird mittels intravenöser Infusion gegeben. Ein zentralvenöser Katheter ist nicht erforderlich.

Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Decitabin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Myelosuppression und Komplikationen einer Myelosuppression, einschließlich Infektionen und Blutungen, die bei Patienten mit AML auftreten, können unter Behandlung mit Dacogen verstärkt werden. Daher sind Patienten einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen (durch Erreger wie Bakterien, Pilze und Viren) mit potenziell letalem Ausgang ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und sofort behandelt werden.

In klinischen Studien hatte die Mehrheit der Patienten eine Myelosuppression vom Grad 3/4 im Ausgangsbefund. Bei Patienten mit Grad 2 im Ausgangsbefund wurde eine Zunahme der Myelosuppression bei den meisten Patienten beobachtet und häufiger als bei Patienten mit Myelosuppression vom Grad 1 oder 0 im Ausgangsbefund verzeichnet. Eine durch Dacogen verursachte Myelosuppression ist reversibel. Bestimmungen des Differentialblutbildes einschließlich der Thrombozytenzahl sollen regelmäßig, bei klinischer Notwendigkeit und vor Beginn jedes Behandlungszyklus durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Myelosuppression oder einer ihrer Komplikationen kann die Behandlung mit Dacogen unterbrochen und/oder unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Dacogen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung von Dacogen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist entsprechende Vorsicht geboten und Patienten sollen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Dacogen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung von

Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dacogen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] < 30 ml/min) ist entsprechende Vorsicht geboten und Patienten sollen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiale Erkrankungen

Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder klinisch instabiler kardialer Erkrankungen in der Anamnese waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, so dass Sicherheit und Wirksamkeit von Dacogen bei diesen Patienten daher nicht untersucht wurden.

Sonstige Bestandteile

Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 0,5 mmol Kalium. Nach Rekonstitution und Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion enthält dieses Arzneimittel abhängig von der Infusionsflüssigkeit zur Verdünnung zwischen 1–10 mmol Kalium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.

Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 0,29 mmol Natrium. Nach Rekonstitution und Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion enthält dieses Arzneimittel abhängig von der Infusionsflüssigkeit zur Verdünnung zwischen 0,6–6 mmol Natrium pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Decitabin durchgeführt.

Es besteht die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit anderen Wirkstoffen, die ebenfalls durch sequenzielle Phosphorylierung (durch intrazelluläre Phosphokinase-Aktivitäten) aktiviert werden und/oder durch Enzyme metabolisiert werden, die an der Inaktivierung von Decitabin beteiligt sind (z. B. Cytidin-Deaminase). Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel mit Dacogen kombiniert werden.

Einfluss von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Decitabin

Durch Cytochrom (CYP) P-450 vermittelte, metabolische Wechselwirkungen sind nicht zu erwarten, da Decitabin nicht durch dieses System, sondern durch oxidative Desaminierung metabolisiert wird.

Einfluss von Decitabin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Infolge der geringen Plasmaproteinbindung *in vitro* (< 1 %) ist es unwahrscheinlich, dass Decitabin gleichzeitig angewendete Arzneimittel aus deren Plasmaproteinbindung verdrängt. Decitabin hat sich *in vitro* als schwacher Inhibitor des durch P-Glycoprotein (P-gp) vermittelten Transports erwiesen; daher ist nicht zu erwarten, dass es den durch P-gp vermittelten Transport gleichzeitig angewendeter Arzneimittel beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dacogen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. Der Zeitpunkt nach einer Behandlung mit Dacogen, zu dem eine Schwangerschaft wieder sicher ist, ist nicht bekannt. Männer sollen während der Behandlung und über 3 Monate nach der Behandlung mit Dacogen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und sind darauf hinzuweisen, kein Kind zu zeugen (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Dacogen zusammen mit hormonalen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Dacogen bei schwangeren Frauen vor. Studien haben gezeigt, dass Decitabin bei Ratten und Mäusen teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf den Ergebnissen aus Tierstudien und seinem Wirkmechanismus darf Dacogen während der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden könnten, aber keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden. Falls Dacogen während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über eine potenzielle Gefährdung für den Fötus aufzuklären.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Decitabin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Dacogen ist während der Stillzeit kontraindiziert; falls daher eine Behandlung mit Dacogen erforderlich ist, muss das Stillen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Decitabin auf die Fertilität beim Menschen vor. In nichtklinischen Tierstudien verändert Decitabin die männliche Fertilität und ist mutagen. Aufgrund der Möglichkeit einer Zeugungsunfähigkeit oder Unfruchtbarkeit in der Folge einer Therapie mit Dacogen sollen vor dem Beginn der Behandlung mit Dacogen Männer eine Beratung zur Spermakonservierung einholen und Frauen im gebärfähigen Alter sollen sich zur Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dacogen kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sind darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Anämie auftreten könnten. Daher wird empfohlen, beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter Behandlung mit Dacogen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 35\%$) sind Pyrexie, Anämie und Thrombozytopenie.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 (bei $\geq 20\%$) zählten Pneumonie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie.

In klinischen Studien hatten 30 % der Patienten, die mit Dacogen behandelt wurden, und 25 % der Patienten im Vergleichsarm unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels.

In der Dacogen-Behandlungsgruppe zeigte sich bei Frauen eine höhere Inzidenz für einen Behandlungsabbruch durch unerwünschte Ereignisse als bei Männern (43 % versus 32 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die bei 293 mit Dacogen behandelten AML-Patienten berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 3 zusammengefasst. Die nachstehende Tabelle entspricht den Daten aus klinischen Studien bei AML und den Erfahrungen nach Markteinführung. Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihres Schweregrads angeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten hämatologischen Nebenwirkungen in Verbindung mit Dacogen umfassten febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie und Leukopenie.

Schwere im Zusammenhang mit einer Blutung stehende Nebenwirkungen, davon einige mit letalem Ausgang, wie etwa zentralnervöse (ZNS) Blutung (2 %) und gastrointestinale (GI) Blutung (2 %), im Zusammenhang mit einer schweren Thrombozytopenie, wurden bei Patienten während der Behandlung mit Dacogen berichtet.

Hämatologische Nebenwirkungen sollen mittels routinemäßiger Überwachung des Differentialblutbildes und frühzeitiger Anwendung einer unterstützenden Therapie nach Bedarf behandelt werden. Unterstützende Therapien beinhalten die Gabe prophylaktischer Antibiotika und/oder Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie und Transfusionen bei Anämie oder Thrombozytopenie nach geltenden Therapierichtlinien. Bedingungen, unter denen die Anwendung von Decitabin aufgeschoben werden soll, siehe Abschnitt 4.2.

Tabelle 1: Unter Dacogen beschriebene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkung	Häufigkeit	
			Alle Grade ^a (%)	Grad 3–4 ^a (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Pneumonie*	24	20
		Harnwegsinfektion*	15	7
		Alle anderen Infektionen (viral, bakteriell, fungal)*, b, c, d	63	39
	Häufig	Septischer Schock*	6	4
		Sepsis*	9	8
		Sinusitis	3	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie*	34	32
		Neutropenie*	32	30
		Thrombozytopenie*, e	41	38
		Anämie	38	31
		Leukopenie	20	18
	Gelegentlich	Panzytopenie*	< 1	< 1
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit einschließlich anaphylaktischer Reaktionen ^f	1	< 1
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen	16	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis	14	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	31	2
		Erbrechen	18	1
		Übelkeit	33	< 1
	Häufig	Stomatitis	7	1
	Nicht bekannt	Enterokolitis einschließlich neutropenischer Kolitis, Typhlitis*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Akute febrile neutrophile Dermatoze (Sweet-Syndrom)	< 1	NZ
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie	48	9

^a Schweregrade gemäß der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* des *National Cancer Institute*.

^b Außer Pneumonie, Harnwegsinfektion, Sepsis, septischer Schock und Sinusitis.

^c Die am häufigsten berichteten „Anderen Infektionen“ in der Studie DACO-016 waren: orale Herpes, orale Kandidose, Pharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Zellulitis, Bronchitis, Nasopharyngitis.

^d Einschließlich infektiöse Enterokolitis.

^e Einschließlich Blutung in Verbindung mit Thrombozytopenie, einschließlich Fälle mit letalem Ausgang.

^f Einschließlich der bevorzugten Bezeichnungen (preferred terms) Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktoider Schock.

* Umfasst Ereignisse mit letalem Ausgang.

NZ = Nicht zutreffend

Nebenwirkungen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwere im Zusammenhang mit einer Infektion stehende Nebenwirkungen, mit potenziell letalem Ausgang, wie septischer Schock, Sepsis, Pneumonie und andere Infektionen (viral, bakteriell und fungal) wurden bei Patienten berichtet, die mit Dacogen behandelt wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es wurden während der Behandlung mit Decitabin Fälle von Enterokolitis, einschließlich neutropenischer Kolitis und Typhlitis, berichtet. Eine Enterokolitis kann zu septischen Komplikationen führen und im Zusammenhang mit einem letalen Ausgang stehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine unmittelbaren Erfahrungen bei Überdosierung beim Menschen vor und es gibt kein spezifisches Antidot. Allerdings beschreiben frühe klinische Studiendaten in der Literatur bei Dosierungen von mehr als dem 20-fachen der derzeitigen therapeutischen Dosis eine vermehrte Myelosuppression einschließlich prolongierter Neutropenie und Thrombozytopenie. Toxische Reaktionen werden sich wahrscheinlich als Exazerbationen von Nebenwirkungen, vor allem Myelosuppression, zeigen. Die Behandlung einer Überdosierung soll unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga;
ATC-Code: L01BC08

Wirkmechanismus

Decitabin (5-Aza-2'-desoxycytidin) ist ein Cytidin-Desoxynucleosidanalogon, das in niedrigen Dosierungen die DNS-Methyltransferasen selektiv hemmt und so zu einer Gen-Promoter-Hypomethylierung führt, die in einer Reaktivierung der Tumorsuppressor-Gene und einer Induktion der Zelldifferenzierung oder der Zellseneszenz gefolgt von programmiertem Zelltod resultieren kann.

Klinische Erfahrung

Die Anwendung von Dacogen wurde in einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (DACO-016) mit Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation untersucht. Dacogen (n = 242) wurde dabei mit einer Therapie der Wahl (TC, Treatment Choice) (n = 243) verglichen, die nach Patientenwahl mit Arztempfehlung aus entweder alleiniger unterstützender Maßnahme (n = 28, 11,5%) oder einmal täglich 20 mg/m² Cytarabin subkutan an 10 aufeinander folgenden Tagen mit Wiederholung alle 4 Wochen (n = 215, 88,5%) bestand. Dacogen wurde als 1-stündige i.v.-Infusion mit einmal täglich 20 mg/m² an 5 aufeinander folgenden Tagen mit Wiederholung alle 4 Wochen gegeben.

Wie anhand der folgenden Charakteristika im Ausgangsbefund gezeigt, wurden Patienten, die als Kandidaten für eine Standard-Induktionstherapie betrachtet wurden, nicht in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter für die Intent-to-Treat (ITT) Population

Abbildung 1. Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population).

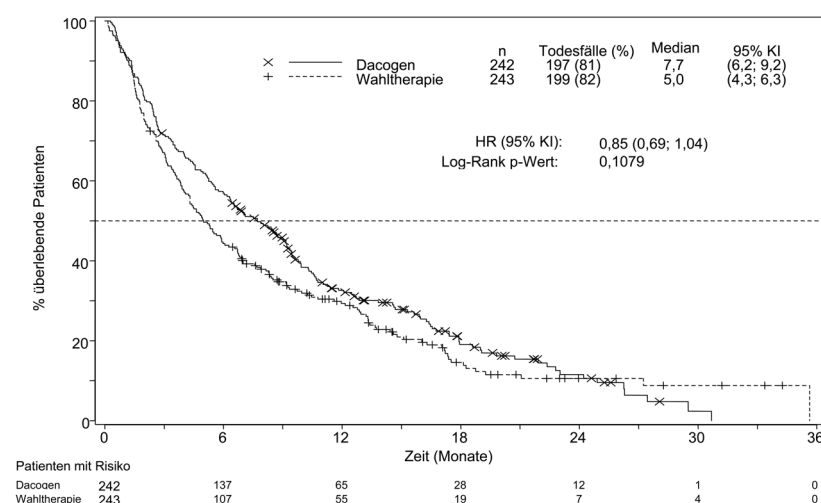


Abbildung 2. Analyse der um ein Jahr verlängerten Gesamtüberlebensdaten (Intent-to-Treat-Population).

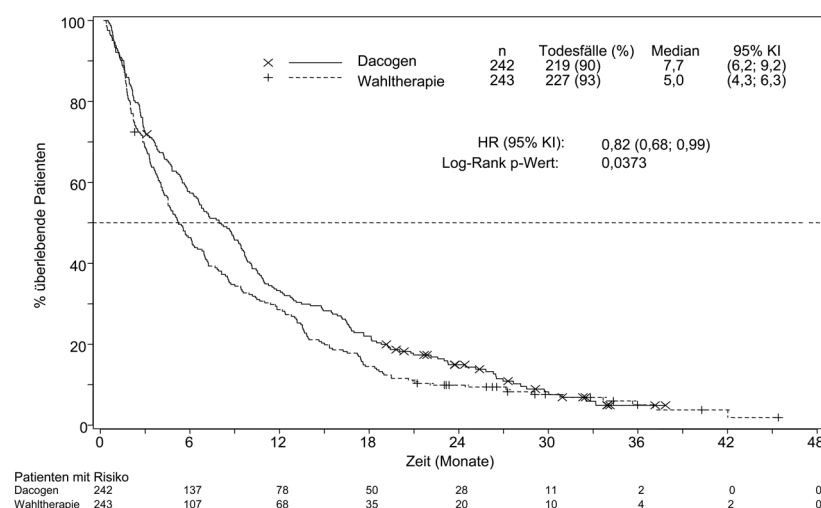


Tabelle 2: Andere Wirksamkeitsendpunkte für Studie DACO-016 (ITT-Population)

Ergebnisse	Dacogen n = 242	Therapie der Wahl (kombinierte Gruppe) n = 243	p-Wert
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 = komplette Remission (complete remission); CRp = komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung, EFS = ereignisfreies Überleben, PFS = progressionsfreies Überleben, OR = Odds Ratio, HR = Hazard Ratio

– = nicht evaluierbar

^a beschrieben als mediane Zahl der Monate

^b 95 % Konfidenzintervall

betrug 73 Jahre (Bereich 64 bis 91 Jahre). 36 % der Patienten wiesen im Ausgangsbefund eine Hochrisiko-Zytogenetik auf. Die verbliebenen Patienten wiesen eine Zytogenetik von mittlerem Risiko auf. Patienten mit günstiger Zytogenetik wurden nicht in die Studie eingeschlossen. 25 % der Patienten wiesen einen ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 auf. 81 % der Patienten hatten signifikante Komorbiditäten (z. B. Infektion, Einschränkung der Herzfunktion, Lungenfunktionseinschränkung). Die Anzahl der mit Dacogen behandelten Kaukasier betrug 209 (86,4 %) und die mit asiatischer Herkunft 33 (13,6 %).

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Der sekundäre Endpunkt war die komplette Remission (CR/Complete Remission), die durch unabhängige Experten ausgewertet wurde. Progressionsfreies Überleben und ereignisfreies Überleben waren tertiäre Endpunkte.

Das mediane Gesamtüberleben für die Intent-to-Treat-Population betrug bei den mit Dacogen behandelten Patienten 7,7 Monate verglichen mit 5,0 Monaten für die Patienten im TC-Arm (HR = 0,85; 95 % KI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz, es gab jedoch einen Trend zu einer Verlängerung des Überlebens mit einer 15 %igen Reduktion des Mortalitätsrisikos für Patienten im Dacogen-Therapiearm (Abbildung 1 auf Seite 4). Nach Bereinigung hinsichtlich potenziell krankheitsmodifizierender Folgetherapien (d. h. Induktionstherapie oder hypomethylierende Therapie) zeigte die Analyse für die Patienten im Dacogen-Therapiearm für das Gesamtüberleben eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 20 % (HR = 0,80; 95 % KI: 0,64; 0,99, p = 0,0437).

In einer Analyse mit Überlebensdaten über ein weiteres Jahr zeigte die Wirkung von Dacogen auf das Gesamtüberleben eine klinische Verbesserung im Vergleich zum TC-Arm (7,7 Monate vs. 5,0 Monate, HR = 0,82; 95 % KI: 0,68; 0,99, nominaler p = 0,0373, Abbildung 2).

Gemäß der initialen Analyse der Intent-to-Treat-Population wurde mit 17,8 % (43/242) bei der kompletten Remissionsrate (CR + CRp) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten im Dacogen-Arm erreicht im Vergleich zu 7,8 % (19/243) im TC-Arm; Therapieunterschied 9,9 % (95 % KI: 4,07; 15,83), p = 0,0011. Die mediane Zeit bis zur besten Response und die mediane Dauer der besten Response betrugen bei Patienten, die eine CR oder CRp erreichten, 4,3 Monate bzw. 8,3 Monate. Das progressionsfreie Überleben für die Patienten im Dacogen-Arm war mit 3,7 Monaten (95 % KI: 2,7; 4,6) signifikant länger im Vergleich zu 2,1 Monaten (95 % KI: 1,9; 3,1) für die Patienten im TC-Arm; Hazard Ratio = 0,75 (95 % KI: 0,62; 0,91), p = 0,0031. Diese Ergebnisse sowie auch andere Endpunkte sind aus Tabelle 2 auf Seite 4 ersichtlich.

Die Raten für Gesamtüberleben und komplette Remission bei im Voraus spezifizierten krankheitsbezogenen Subgruppen (d. h. zytogenetisches Risiko, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score, Alter, AML-Typ und Knochenmarkblastenzahl im Aus-

gangsbefund) waren mit den Ergebnissen für die Gesamt-Studienpopulation konsistent.

Bei 11 % der mit Dacogen behandelten Patienten (24/223) trat im Vergleich zu 6 % der Patienten im TC-Arm (13/212) eine Verschlechterung der Hyperglykämie ein.

Die Anwendung von Dacogen als Initialtherapie wurde auch in einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie (DACO-017) bei 55 Patienten im Alter von > 60 Jahren mit AML gemäß WHO-Klassifikation untersucht. Der primäre Endpunkt war die komplette Remissionsrate (CR), die durch unabhängige Experten ausgewertet wurde. Der sekundäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Dacogen wurde einmal täglich als 1-stündige intravenöse Infusion von 20 mg/m² an 5 aufeinander folgenden Tagen mit Wiederholung alle 4 Wochen gegeben. In der Intent-to-Treat-Analyse wurde bei 13/55 der mit Dacogen behandelten Patienten eine CR von 23,6 % (95 % KI: 13,2; 37) beobachtet. Die mediane Zeit bis zu einer CR betrug 4,1 Monate und die mediane Dauer der CR betrug 18,2 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Intent-to-Treat-Population 7,6 Monate (95 % KI: 5,7; 11,5).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dacogen wurden bei Patienten mit akuter promyelozytischer Leukämie oder ZNS-Leukämie bisher nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dacogen eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die populationspharmakokinetischen (PK) Parameter von Decitabin wurden aus 3 klinischen Studien mit 45 Patienten mit AML oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) unter Anwendung eines 5-tägigen Therapieplans gepoolt. Die PK von Decitabin wurde in jeder Studie am fünften Tag des ersten Behandlungszyklus ausgewertet.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Decitabin nach intravenöser Anwendung als 1-stündige Infusion wurde mit einem linearen Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben, das durch eine rasche Elimination des Arzneimittels aus dem zentralen Kompartiment und einer relativ langsamen Verteilung aus dem peripheren Kompartiment charakterisiert war. Die pharmakokinetischen Parameter von Decitabin für einen typischen Patienten (Gewicht 70 kg/Körperoberfläche 1,73 m²) sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3:
Zusammenfassung der Populations-PK-Analyse für einen typischen Patienten, der täglich eine 1-stündige Infusion von 20 mg/m² Dacogen über 5 Tage alle 4 Wochen erhielt

Parameter ^a	Erwarteter Wert	95 % KI
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 – 129

AUC _{0-∞} (ng · h/ml)	580	480 – 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
Cl (l/h)	298	249 – 359

^a Die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus betrug 100 mg/m²

Decitabin zeigt eine lineare Pharmakokinetik und nach intravenöser Infusion werden Steady-state-Konzentrationen innerhalb von 0,5 Stunden erreicht. Basierend auf einer Modellsimulation waren die PK-Parameter zeitunabhängig (d. h. keine Änderung von Zyklus zu Zyklus), und es wurde mit diesem Dosierungsschema keine Akkumulation beobachtet. Die Plasmaproteinbindung von Decitabin ist vernachlässigbar (< 1 %). Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vd_{ss}) ist bei Krebspatienten groß, was auf eine Verteilung des Arzneimittels in periphere Gewebe hinweist. Es gab keine Hinweise auf eine Abhängigkeit von Alter, Kreatinin-Clearance, Gesamtbilirubin oder Krankheit.

Biotransformation

Decitabin wird intrazellulär mittels sequenzieller Phosphorylierung durch Phosphokinase-Aktivitäten in das entsprechende Triphosphat aktiviert, welches dann durch die DNA-Polymerase inkorporiert wird. *In vitro*-Daten zur Metabolisierung und Ergebnisse einer Mass-Balance-Studie beim Menschen zeigen, dass das Cytochrom-P-450-System nicht an der Metabolisierung von Decitabin beteiligt ist. Die primäre Metabolisierung erfolgt wahrscheinlich über Desaminierung durch die Cytidindesaminase in Leber, Niere, intestinale Epithel und Blut. Ergebnisse einer Mass-Balance-Studie beim Menschen zeigen, dass unverändertes Decitabin im Plasma zu etwa 2,4 % an der Gesamtradioaktivität im Plasma beiträgt. Es wird angenommen, dass die zirkulierenden Haupt-Metaboliten keine pharmakologische Aktivität aufweisen. Das Vorliegen dieser Metaboliten im Urin zusammen mit der hohen Gesamtkörper-Clearance und der geringen Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff in den Urin (~4 % der Dosis) weisen darauf hin, dass Decitabin in nennenswertem Ausmaß *in vivo* metabolisiert wird. *In vitro*-Studien zeigen, dass Decitabin in Konzentration von bis zu mehr als dem 20-fachen der beobachteten maximalen therapeutischen Plasmakonzentration (C_{max}) CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert. Es sind daher keine CYP-bedingten metabolischen Arzneimittelinteraktionen zu erwarten und es ist unwahrscheinlich, dass Decitabin mit Substanzen, die über diese Wege metabolisiert werden, in Wechselwirkung tritt. Zusätzlich zeigen *in vitro*-Daten dass Decitabin ein schwaches P-gp-Substrat ist.

Elimination

Die mittlere Plasma-Clearance nach intravenöser Gabe bei Krebspatienten betrug > 200 l/h mit mäßiger interindividueller Variabilität (Variationskoeffizient [CV] ca. 50 %). Die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff scheint für die Elimination von Decitabin nur eine geringe Rolle zu spielen.

Die Ergebnisse einer Mass-Balance-Studie mit radioaktiv markiertem ¹⁴C-Decitabin bei Krebspatienten zeigten, dass 90 % der ge-

gebenen Decitabin-Dosis (4 % unveränderter Wirkstoff) im Urin ausgeschieden werden.

Weitere Informationen zu speziellen Populationen

Der Einfluss von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Decitabin wurde nicht formal untersucht. Informationen zu speziellen Populationen wurden aus den pharmakokinetischen Daten der 3 oben genannten Studien sowie jenen aus einer Phase-I-Studie mit Patienten mit MDS (N = 14; 15 mg/m², 3-stündige Infusion alle 8 Stunden an 3 Tagen) abgeleitet.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Pharmakokinetik von Decitabin unabhängig vom Alter ist (untersuchter Bereich 40 bis 87 Jahre, median 70 Jahre).

Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse von Decitabin zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Ethnische Zugehörigkeit

Die meisten der untersuchten Patienten waren Kaukasier. Die populationspharmakokinetische Analyse von Decitabin zeigte jedoch, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen offensichtlichen Einfluss auf die Exposition mit Decitabin hatte.

Leberfunktionsstörungen

Die PK von Decitabin wurde nicht formal bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Die oben erwähnten Ergebnisse aus einer Mass-Balance-Studie beim Menschen und *in vitro*-Experimente zeigten, dass die CYP-Enzyme höchstwahrscheinlich nicht an der Metabolisierung von Decitabin beteiligt sind. Zusätzlich zeigten die begrenzten Daten aus der Populations-PK-Analyse trotz eines breiten Bereichs der Gesamtbilirubinwerte keine signifikante Abhängigkeit der PK-Parameter von der Gesamtbilirubinkonzentration. Ein Einfluss auf die Decitabin-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist daher nicht wahrscheinlich.

Nierenfunktionsstörung

Die PK von Decitabin wurde nicht formal bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht. Die PK-Analyse der begrenzten Daten zu Decitabin zeigte keine signifikante Abhängigkeit der PK-Parameter von der normierten Kreatinin-Clearance, einem Indikator der Nierenfunktion. Ein Einfluss auf die Decitabin-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher nicht wahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden mit Decitabin keine formalen Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Evidenz aus der Literatur zeigt, dass Decitabin ein kanzerogenes Potenzial aufweist. Die verfügbaren Daten aus *in vitro*- und *in vivo*-Studien bieten ausreichende Nachweise dafür, dass Decitabin über ein genotoxisches Potenzial verfügt. Literaturdaten zeigen auch, dass Decitabin unerwünschte Wirkungen auf alle Aspekte des Reproduktionszyklus zeigt, einschließlich Fertilität, em-

Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



bryonale/fötale und postnatale Entwicklung. Toxizitätsstudien mit mehrfachen Behandlungszyklen und Mehrfach-Dosen an Ratten und Kaninchen zeigten, dass Myelosuppression, einschließlich Wirkungen auf das Knochenmark, die primäre Toxizität darstellte, die bei Beendigung der Behandlung reversibel war. Gastrointestinale Toxizität wurde ebenfalls beobachtet und bei männlichen Tieren testikuläre Atrophie, die sich innerhalb der vorgesehenen Erholungsphasen nicht zurückbildete. Die Anwendung von Decitabin bei neugeborenen oder jungen Ratten zeigte ein vergleichbares generelles Toxizitätsprofil wie bei älteren Ratten. Die verhaltensneurologische Entwicklung und die Reproduktionskapazität wurden bei neugeborenen oder jungen Ratten, die mit Dosierungen behandelt wurden, die eine Myelosuppression verursachen, nicht beeinflusst. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kaliumdihydrogenphosphat (E 340)
Natriumhydroxid (E 524)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Lösung
Innerhalb von 15 Minuten nach Rekonstitution muss das Konzentrat (in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke) mit gekühlten (2 °C–8 °C) Infusionsflüssigkeiten weiter verdünnt werden. Die auf diese Weise verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion kann vor der Anwendung bei 2 °C–8 °C für maximal 3 Stunden und anschließend bis zu 1 Stunde bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) gelagert werden.

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel innerhalb des oben empfohlenen Zeitraums angewendet werden. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, die empfohlenen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen einzuhalten und sicherzustellen, dass die Rekonstitution unter aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus klarem farblosem Typ-I-Glas, versiegelt mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumverschluss mit Schnappdeckel aus Kunststoff, die 50 mg Decitabin enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen für eine sichere Handhabung
Hautkontakt mit der Lösung soll vermieden werden und es müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Die Standardvorschriften zur Handhabung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Rekonstitution

Das Pulver soll unter aseptischen Bedingungen mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Nach Rekonstitution enthält jeder ml etwa 5 mg Decitabin bei einem pH von 6,7 bis 7,3. Innerhalb von 15 Minuten nach der Rekonstitution muss die Lösung mit gekühlten Infusionsflüssigkeiten [isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 % Glucoselösung für Injektionszwecke] auf eine endgültige Konzentration von 0,1 bis 1,0 mg/ml weiter verdünnt werden. Zur Haltbarkeit und zu den Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

Dacogen soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Zugang bzw. dieselbe Infusionsleitung infundiert werden.

Beseitigung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/792/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt