

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dacogen 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg decitabine.

Na reconstitutie met 10 ml water voor injecties bevat elke ml concentraat 5 mg decitabine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 0,29 mmol natrium (E524).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor infusie).

Wit tot bijna wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dacogen is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerde *de novo* of secundaire acute myeloïde leukemie (AML) volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), die niet in aanmerking komen voor standaard inductiechemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De toediening van Dacogen moet worden geïnitieerd onder de supervisie van artsen met ervaring in het gebruik van chemotherapeutica.

Dosering

In een behandelcyclus wordt Dacogen toegediend in een dosis van 20 mg/m² lichaamsoppervlak door middel van intraveneuze infusie in 1 uur, dagelijks herhaald gedurende 5 achtereenvolgende dagen (d.w.z. in totaal 5 doses per behandelcyclus). De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg/m² en de totale dosis per behandelcyclus mag niet hoger zijn dan 100 mg/m². Als er een dosis is overgeslagen, moet de behandeling zo spoedig mogelijk hervat worden. De cyclus dient iedere 4 weken te worden herhaald, afhankelijk van de klinische respons van de patiënt en de waargenomen toxiciteit. Aanbevolen wordt patiënten met minimaal 4 cycli te behandelen; er kunnen echter meer dan 4 cycli nodig zijn voordat een complete of partiële remissie wordt bereikt. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt respons vertoont, nog baat heeft bij de behandeling of stabiele ziekte vertoont, d.w.z. zolang er geen sprake is van duidelijke progressie.

Als de hematologische waarden van de patiënt (bijvoorbeeld het aantal plaatjes of het absolute aantal neutrofielen) na 4 cycli niet op het niveau van voor de behandeling zijn teruggekeerd of als ziekteprogressie optreedt (stijgend aantal perifere blasten of verslechtering van het aantal beenmergblasten), kan de patiënt worden beschouwd als non-responder en dienen alternatieve behandelopties dan Dacogen te worden overwogen.

Pre-medicatie ter preventie van nausea en braken wordt niet routinematig aanbevolen maar kan indien nodig worden toegediend.

Behandeling van myelosuppressie en geassocieerde complicaties

Myelosuppressie en bijwerkingen gerelateerd aan myelosuppressie (trombocytopenie, anemie, neutropenie en febrile neutropenie) komen vaak voor, zowel bij behandelde als bij onbehandelde patiënten met AML. Complicaties van myelosuppressie zijn onder andere infecties en bloedingen. Afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts kan de behandeling worden uitgesteld als de patiënt myelosuppressiegerelateerde complicaties ervaart zoals de onderstaande:

- Febrile neutropenie (temperatuur $\geq 38,5$ °C en een absoluut aantal neutrofielen van $< 1.000/\mu\text{l}$)
- Actieve virale, bacteriële of schimmelinfecties (d.w.z. waarvoor intraveneuze anti-infectieuze behandeling of uitgebreide ondersteunende zorg nodig is)
- Hemorragie (gastro-intestinaal, genito-urinair of pulmonaal met < 25.000 plaatjes/ μl , of elke bloeding in het centrale zenuwstelsel)

Behandeling met Dacogen kan worden hervat zodra deze complicaties met adequate behandeling (anti-infectieuze behandeling, transfusies of groeifactoren) zijn verbeterd of zijn gestabiliseerd.

In klinische studies was bij ongeveer een derde van de patiënten die Dacogen toegediend kregen een uitstel van de dosis nodig. Verlaging van de dosis wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Dacogen mag niet worden gebruikt bij kinderen < 18 jaar met AML, omdat werkzaamheid niet is vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Leverinsufficiëntie

Studies bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet uitgevoerd. De noodzaak voor aanpassing van de dosis bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet nagegaan. Indien de leverfunctie verslechtert, dienen patiënten zorgvuldig te worden gemonitord (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Studies bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet uitgevoerd. De noodzaak voor aanpassing van de dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet nagegaan (zie de rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Dacogen wordt toegediend door intraveneuze infusie. Een centrale veneuze katheter is niet nodig. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Myelosuppressie en complicaties van myelosuppressie, waaronder infecties en bloedingen die optreden bij patiënten met AML, kunnen verergeren bij behandeling met Dacogen. Daarom lopen patiënten een verhoogd risico op ernstige infecties (door bacteriële, virale en schimmelpathogenen) met mogelijk fatale afloop (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gemonitord worden op klachten en symptomen van een infectie en onmiddellijk behandeld worden.

In klinische studies had de meerderheid van de patiënten graad 3 of 4 myelosuppressie op *baseline*. Bij patiënten met graad 2 afwijkingen op *baseline* werd bij de meeste patiënten verergering van

myelosuppressie gezien, en frequenter dan bij patiënten die graad 1 of 0 afwijkingen hadden op *baseline*. Myelosuppressie veroorzaakt door Dacogen is reversibel. Er dienen regelmatig volledige tellingen van bloed en plaatjes te worden uitgevoerd, indien klinisch aangewezen en voorafgaand aan elke behandelcyclus. Als er myelosuppressie of complicaties hiervan aanwezig zijn, kan behandeling met Dacogen worden onderbroken en/of kunnen ondersteunende maatregelen worden ingesteld (zie de rubrieken 4.2 en 4.8).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten die decitabine kregen, zijn gevallen van interstitiële longziekte (ILD) (waaronder longinfiltraten, organiserende pneumonie en longfibrose) zonder tekenen van een infectieuze etiologie gemeld. Patiënten met een acuut optreden of onverklaarde verergering van pulmonale symptomen moeten zorgvuldig worden beoordeeld om ILD uit te sluiten. Als ILD wordt bevestigd, moet een passende behandeling worden geïnitieerd (zie rubriek 4.8).

Leverinsufficiëntie

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Bij toediening van Dacogen aan patiënten met leverinsufficiëntie en aan patiënten bij wie klachten of symptomen van leverinsufficiëntie optreden, is voorzichtigheid geboden. Leverfunctietests moeten uitgevoerd worden voordat de behandeling wordt gestart en voor elke behandelcyclus, en op klinische indicatie (zie de rubrieken 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is niet onderzocht. Bij toediening van Dacogen aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCl] < 30 ml/min) is voorzichtigheid geboden. Nierfunctietests moeten uitgevoerd worden voordat de behandeling wordt gestart en voor elke behandelcyclus, en op klinische indicatie (zie rubriek 4.2).

Hartziekte

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig congestief hartfalen of een klinisch onstabiele hartziekte werden van de klinische studies uitgesloten. Daarom zijn de veiligheid en werkzaamheid van Dacogen bij deze patiënten niet vastgesteld. In de postmarketingsetting zijn gevallen gemeld van cardiomyopathie met hartdecompensatie, in sommige gevallen reversibel na stopzetting van de behandeling, verlaging van de dosis of correctieve behandeling. Patiënten, in het bijzonder degenen met een voorgeschiedenis van een hartziekte, dienen gemonitord te worden op tekenen en symptomen van hartfalen.

Differentiatiesyndroom

Bij patiënten die decitabine kregen, zijn gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) gemeld. Het differentiatiesyndroom kan fataal zijn (zie rubriek 4.8). Behandeling met hoge dosis i.v. corticosteroïden en hemodynamische controle moeten worden overwogen bij het eerste optreden van symptomen of tekenen die wijzen op differentiatiesyndroom. Tijdelijke stopzetting van de behandeling met Dacogen moet worden overwogen totdat de symptomen zijn verdwenen en bij hervatting is voorzichtigheid geboden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 0,5 mmol kalium per injectieflacon. Na reconstitutie en verdunning van de oplossing voor intraveneuze infusie, bevat dit geneesmiddel minder dan 1 mmol (39 mg) kalium per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat 0,29 mmol (6,67 mg) natrium per injectieflacon. Na reconstitutie en verdunning van de oplossing voor intraveneuze infusie, bevat dit geneesmiddel tussen de 13,8 mg en 138 mg (0,6 en 6 mmol) natrium per dosis (afhankelijk van de infusievloeistof voor verdunning), equivalent aan 0,7-7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met decitabine uitgevoerd. Er bestaat mogelijkheid op interactie met andere geneesmiddelen die ook geactiveerd worden door sequentiële fosforylering (via activiteiten van intracellulair fosfokinase) en/of gemetaboliseerd worden door enzymen die betrokken zijn bij de inactivatie van decitabine (bijvoorbeeld cytidinedeaminase). Daarom is voorzichtigheid geboden als deze werkzame stoffen worden gecombineerd met decitabine.

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op decitabine

Cytochroom (CYP) 450-gemedieerde metabole interacties worden niet verwacht, aangezien de metabolisatie van decitabine niet via dit systeem gemedieerd wordt, maar via oxidatieve deaminatie.

Effect van decitabine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Gezien de lage plasma-eiwitbinding *in vitro* (< 1%), is het onwaarschijnlijk dat decitabine gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verdringt van hun plasma-eiwitbinding. *In vitro* werd aangetoond dat decitabine een zwakke remmer is van P-gp-gemedieerd transport en zal daarom naar verwachting geen invloed hebben op het P-gp-gemedieerd transport van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het mogelijke genotoxische effect van decitabine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve maatregelen voor anticonceptie toepassen en voorkomen dat ze zwanger worden terwijl ze met Dacogen worden behandeld en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Mannen dienen effectieve maatregelen voor anticonceptie toe te passen en het advies te krijgen geen kind te verwekken zo lang ze Dacogen toegediend krijgen en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van decitabine met hormonale anticonceptiva is niet onderzocht.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Dacogen bij zwangere vrouwen. Studies hebben aangetoond dat decitabine bij ratten en muizen teratogeen is (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Op basis van resultaten uit dierstudies en het werkingsmechanisme dient Dacogen niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie toepassen. Bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt gestart. Als Dacogen wordt gebruikt tijdens zwangerschap, of als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dient de patiënt te worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of decitabine of de metabolieten ervan in moedermelk worden uitgescheiden. Dacogen is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding; daarom moet borstvoeding worden stopgezet als behandeling met dit geneesmiddel vereist is (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van decitabine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij niet-klinische dierstudies verandert decitabine de mannelijke vruchtbaarheid en is het mutageen. Vanwege de mogelijkheid van onvruchtbaarheid als gevolg van behandeling met Dacogen, dienen mannen advies te vragen over het bewaren van sperma en dienen vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden consultatie te vragen over cryopreservatie van oöcyten, voordat de behandeling wordt gestart.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dacogen heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze tijdens de behandeling last kunnen hebben van bijwerkingen zoals anemie. Daarom moeten ze het advies krijgen voorzichtig te zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 35\%$) die zijn gemeld, zijn pyrexie, anemie en trombocytopenie.

De meest voorkomende graad 3/4-bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren pneumonie, trombocytopenie, neutropenie, febrile neutropenie en anemie.

In klinische studies had 30% van de patiënten behandeld met Dacogen en 25% van de patiënten behandeld in de vergelijkingsarm tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie ongewenste voorvallen met overlijden tot gevolg.

In de groep behandeld met Dacogen was er een hogere incidentie van stopzetting van de behandeling vanwege ongewenste voorvallen bij vrouwen in vergelijking met mannen (43% versus 32%).

Bijwerkingentabel

Bijwerkingen gemeld bij 293 AML-patiënten behandeld met Dacogen zijn samengevat in tabel 1. Deze tabel weerspiegelt gegevens uit klinische studies en uit postmarketingervaring bij AML. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gezien met Dacogen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (alle graden)	Bijwerking	Frequentie	
			Alle graden ^a (%)	Graad 3-4 ^a (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	pneumonie*	24	20
		urinewegsinfectie*	15	7
		alle andere infecties (viraal, bacterieel, schimmel)*,b,c,d	63	39
	Vaak	septische shock*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusitis	3	1
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	differentiatiesyndroom	Niet bekend	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	febrile neutropenie*	34	32
		neutropenie*	32	30
		thrombocytopenie* ^c	41	38
		anemie	38	31
		leukopenie	20	18
	Soms	pancytopenie*	< 1	< 1

Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	overgevoeligheid waaronder anafylactische reactie ^f	1	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	hyperglykemie	13	3
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn	16	1
Hartaandoeningen	Soms	cardiomyopathie	< 1	< 1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak	epistaxis	14	2
	Niet bekend	interstitiële longziekte	Niet bekend	Niet bekend
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	diarree	31	2
		braken	18	1
		nausea	33	< 1
	Vaak	stomatitis	7	1
	Niet bekend	enterocolitis, met inbegrip van neutropenische colitis, caecitis*	Niet bekend	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	leverfunctie afwijkend	11	3
	Vaak	hyperbilirubinemie ^g	5	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	acute febriele neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom)	< 1	nvt
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	pyrexie	48	9

^a Gradering van bijwerkingen volgens de meest ernstige Common Terminology Criteria van het National Cancer Institute.

^b Met uitzondering van pneumonie, urineweginfectie, sepsis, septische shock en sinusitis.

^c De meest frequent gerapporteerde 'andere infecties' in studie DACO-016 waren: orale herpes, orale candidiasis, faryngitis, bovenste luchtweginfectie, cellulitis, bronchitis, nasofaryngitis.

^d Met inbegrip van infectieuze enterocolitis.

^e Met inbegrip van hemorragie geassocieerd met trombocytopenie, waaronder fatale gevallen.

^f Met inbegrip van de voorkeurstermen overgevoeligheid, geneesmiddelovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactische shock, anafylactoïde reactie, anafylactoïde shock.

^g In klinische studies bij AML en myelodysplastisch syndroom (MDS) was de rapportagefrequentie voor hyperbilirubinemie 11% voor alle graden en 2% voor graad 3-4.

* Met inbegrip van gebeurtenissen met fatale afloop.

nvt = niet van toepassing

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische bijwerkingen

De meest frequent gemelde hematologische bijwerkingen geassocieerd met Dacogen-behandeling waren febriele neutropenie, trombocytopenie, neutropenie, anemie en leukopenie.

In de context van ernstige trombocytopenie werden bij patiënten die decitabine toegediend kregen ernstige bloedinggerelateerde bijwerkingen gemeld, waarvan enkele fataal afliepen, zoals hemorragie in het centrale zenuwstelsel (2%) en gastro-intestinale hemorragie (2%).

Hematologische bijwerkingen dienen te worden behandeld door controle met routinematige volledige bloedtellingen en zo nodig vroege toediening van ondersteunende behandelingen. Ondersteunende

behandelingen zijn bijvoorbeeld toediening van profylactische antibiotica en/of ondersteuning met groeifactoren (bijvoorbeeld G-CSF) voor neutropenie en transfusies voor anemie of trombocytopenie, volgens de institutionele richtlijnen. Voor situaties waarin de toediening van decitabine zou moeten worden uitgesteld, zie rubriek 4.2.

Bijwerkingen m.b.t. infecties en parasitaire aandoeningen

Bij patiënten die decitabine toegediend kregen, werden ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gemeld met mogelijk fatale afloop, zoals septische shock, sepsis, pneumonie, en andere infecties (viraal, bacterieel en schimmel).

Maagdarmstelselaandoeningen

Gevalen van enterocolitis, met inbegrip van neutropenische colitis, caecitis werden gemeld tijdens de behandeling met decitabine. Enterocolitis kan leiden tot septische complicaties en kan worden geassocieerd met een fatale afloop.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Bij patiënten die decitabine kregen, zijn gevallen van interstitiële longziekte (waaronder longinfiltraten, organiserende pneumonie en longfibrose) zonder tekenen van een infectieuze etiologie gemeld.

Differentiatiesyndroom

Bij patiënten die decitabine kregen, zijn gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) gemeld. Het differentiatiesyndroom kan fataal zijn en de symptomen en klinische bevindingen omvatten ademnood, longinfiltraten, koorts, rash, longoedeem, perifeer oedeem, snelle gewichtstoename, pleurale effusies, pericardiale effusies, hypotensie en nierdisfunctie. Het differentiatiesyndroom kan optreden met of zonder gelijktijdige leukocytose. Capillaireleksyndroom en coagulopathie kunnen ook optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid bij pediatrische patiënten is gebaseerd op de beperkte veiligheidsgegevens uit een fase I/II-studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, de veiligheid en de werkzaamheid van Dacogen bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 tot 14 jaar) met gerediveerde of refractaire AML (n = 17) (zie rubriek 5.1). Bij deze pediatrische studie is geen nieuw veiligheidssignaal waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen rechtstreekse ervaring met overdosering bij de mens en er bestaat geen specifiek antidotum. Gegevens uit vroege klinische studies in de gepubliceerde literatuur, bij doses meer dan 20 keer hoger dan de huidige therapeutische dosis, meldden echter verhoogde myelosuppressie met langdurige neutropenie en trombocytopenie. Het is waarschijnlijk dat toxiciteit zich manifesteert als een verergering van de bijwerkingen, met myelosuppressie in de eerste plaats. De behandeling van een overdosis dient te bestaan uit ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, antimetaboliëten, pyrimidineanalogen; ATC-code: L01BC08

Werkingsmechanisme

Decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) is een cytidinedeoxy-nucleoside-analoog dat in lage doses selectief DNA-methyltransferases remt, hetgeen resulteert in hypomethylering van de genpromotor, wat kan leiden tot reactivering van tumorsuppressorgenen, inductie van celdifferentiatie of celveroudering, gevolgd door geprogrammeerde celdood.

Klinische ervaring

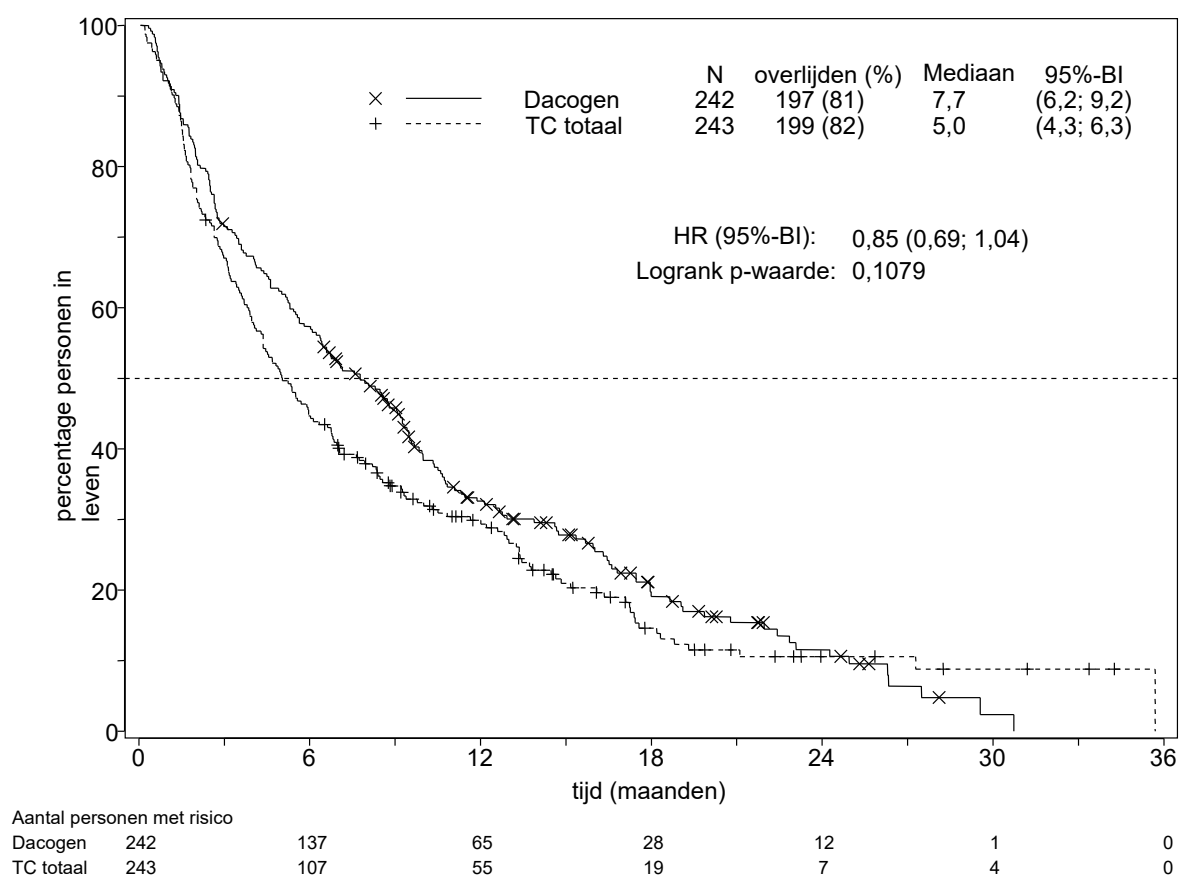
Het gebruik van Dacogen werd bestudeerd in een open-label, gerandomiseerde, multicentrische fase III-studie (DACO-016) bij personen met nieuw gediagnosticeerde *de novo* of secundaire AML volgens de WHO-classificatie. Dacogen (n = 242) werd vergeleken met 'behandelkeuze' (*treatment choice*, TC, n = 243) die bestond uit de keuze van de patiënt met advies van de arts van ofwel alleen ondersteunende zorg (n = 28, 11,5%) ofwel 20 mg/m² cytarabine subcutaan eenmaal daags gedurende 10 achtereenvolgende dagen, iedere 4 weken herhaald (n = 215, 88,5%). Dacogen werd toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur van 20 mg/m² eenmaal daags gedurende 5 achtereenvolgende dagen, iedere 4 weken herhaald.

Personen die werden beschouwd als kandidaten voor standaard inductiechemotherapie werden niet in de studie opgenomen, zoals de volgende *baseline* kenmerken laten zien. De mediane leeftijd voor de *intent-to-treat* (ITT)-populatie was 73 jaar (spreiding 64 tot 91 jaar). 36% van de personen had op *baseline* cytogenetische eigenschappen met ongunstig risico. De overige personen hadden cytogenetische eigenschappen met middelmatig risico. Patiënten met gunstige cytogenetische eigenschappen werden niet in de studie opgenomen. 25% van de personen had een ECOG *performance status* ≥ 2 . 81% van de personen had significante comorbiditeit (bijvoorbeeld infectie, hartinsufficiëntie, longinsufficiëntie). Het aantal patiënten behandeld met Dacogen per etnische groep was: 209 blank (86,4%) en 33 Aziatisch (13,6%).

Het primaire eindpunt van de studie was de totale overleving. Het secundaire eindpunt was het percentage complete remissie, dat beoordeeld werd door *review* door onafhankelijke deskundigen. Progressievrije overleving en *event*vrije overleving waren tertiaire eindpunten.

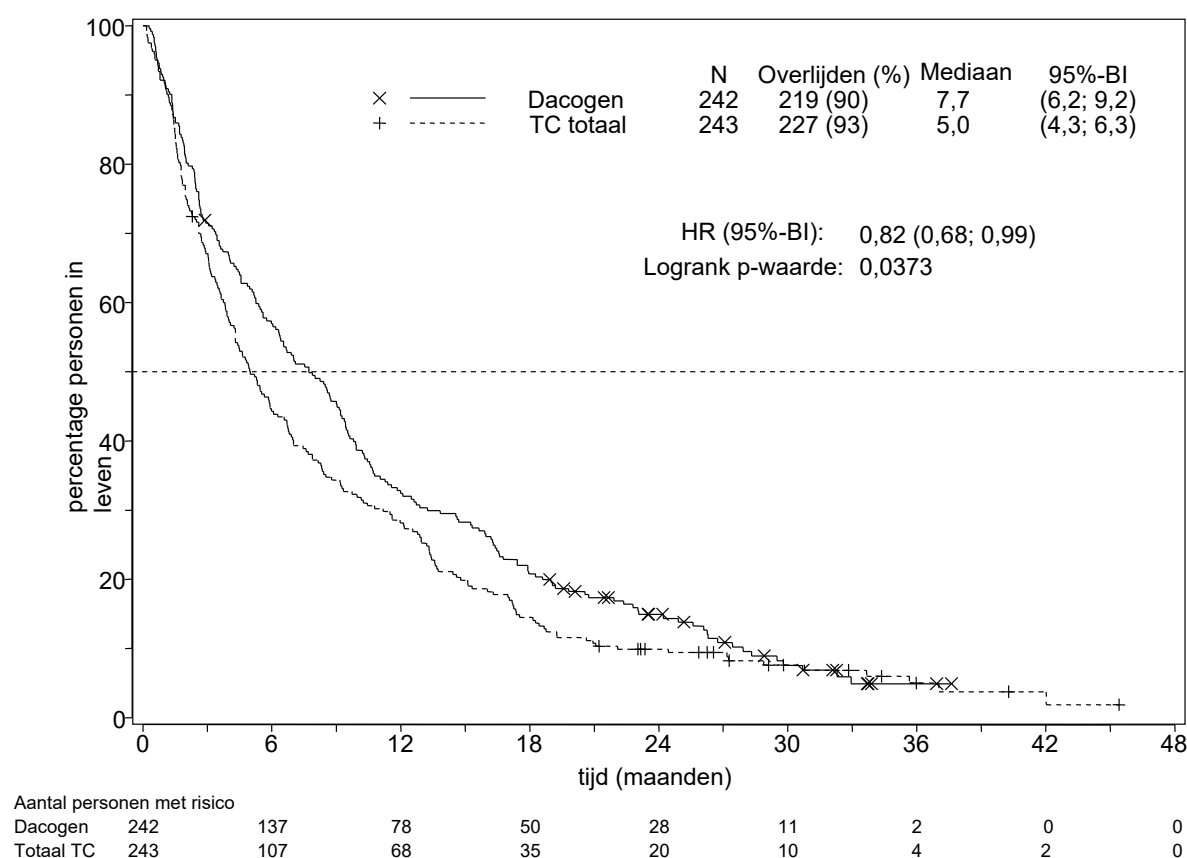
De mediane totale overleving in de ITT-populatie was 7,7 maanden bij personen behandeld met Dacogen, tegenover 5,0 maanden voor personen in de TC-arm (*hazard ratio* 0,85; 95%-BI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). Het verschil was niet statistisch significant, maar er was wel een tendens voor verbetering in overleving, met een afname van het overlijdensrisico van 15% voor personen in de Dacogen-arm (Figuur 1). Na censurering voor mogelijk latere ziektemodificerende therapie (dat wil zeggen inductiechemotherapie of een hypomethylerend middel) toonde de analyse voor de totale overleving een afname van het overlijdensrisico van 20% voor de personen in de Dacogen-arm [HR = 0,80, (95%-BI: 0,64; 0,99), p-waarde = 0,0437].

Figuur 1. Totale overleving (ITT-populatie).



In een analyse aangevuld met een extra jaar voltooide overlevingsgegevens liet het effect van Dacogen op de totale overleving een klinische verbetering zien ten opzichte van de TC-arm (respectievelijk 7,7 maanden en 5,0 maanden, *hazard ratio* = 0,82, 95%-BI: 0,68; 0,99, nominale p-waarde = 0,0373, figuur 2).

Figuur 2. Analyse van voltooide gegevens van de totale overleving (ITT-populatie).



Op basis van de initiële analyse in de ITT-populatie werd een statistisch significant verschil in percentage complete remissie (CR + CRp) bereikt ten gunste van de personen in de Dacogen-arm, 17,8% (43/242), tegenover 7,8% (19/243) in de TC-arm; behandelverschil 9,9% (95%-BI: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. De mediane tijd tot de beste respons en de mediane duur van de beste respons bij patiënten die een CR of CRp bereikten, waren respectievelijk 4,3 maanden en 8,3 maanden. De progressievrije overleving was significant langer voor personen in de Dacogen-arm, 3,7 maanden (95%-BI: 2,7; 4,6) tegenover 2,1 (95%-BI: 1,9; 3,1) maanden bij personen in de TC-arm; *hazard ratio* 0,75 (95%-BI: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Deze resultaten en de andere eindpunten staan weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Andere eindpunten voor werkzaamheid in de studie DACO-016 (ITT-populatie).

Resultaat	Dacogen n = 242	TC (gecombineerde groep) n = 243	p-waarde
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 = complete remissie; CRp = complete remissie met onvolledig herstel van plaatjes; EFS = event-free survival (eventvrije overleving), PFS = progression-free survival (progressievrije overleving), OR = odds ratio, HR = hazard ratio - = niet evalueerbaar

^a Gemeld in mediaan aantal maanden

^b 95%-betrouwbaarheidsintervallen

De totale overleving en de percentages complete remissie bij de vooraf gespecificeerde ziektegerelateerde subgroepen (d.w.z. cytogenetisch risicoprofiel, *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]-score, leeftijd, type AML, en het aantal blasten in beenmerg op *baseline*) waren consistent met de resultaten voor de totale studiepopulatie.

Het gebruik van Dacogen als initiële therapie werd ook onderzocht in een open-label fase 2-studie met één arm (DACO-017) bij 55 personen ouder dan 60 jaar met AML volgens de WHO-classificatie. Het primaire eindpunt was het percentage complete remissie (CR), bepaald via een *review* door onafhankelijke deskundigen. Het secundaire eindpunt van de studie was de totale overleving. Dacogen werd toegediend als een 1 uur durend infuus van 20 mg/m² eenmaal daags gedurende 5 achtereenvolgende dagen, iedere 4 weken herhaald. In de ITT-analyse werd een CR-percentage van 23,6% (95%-BI: 13,2; 37) waargenomen bij 13/55 personen behandeld met Dacogen. De mediane tijd tot CR was 4,1 maanden en de mediane duur van CR was 18,2 maanden. De mediane totale overleving in de ITT-populatie was 7,6 maanden (95%-BI: 5,7; 11,5).

De werkzaamheid en veiligheid van Dacogen zijn niet onderzocht bij patiënten met acute promyelocytair leukemie of CZS-leukemie.

Pediatrische patiënten

Een open-label, multicentrische fase I/II-studie onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van Dacogen bij opeenvolgende toediening van cytarabine bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar met gerecidiveerde of refractaire AML. In deze studie werden in totaal 17 personen opgenomen die Dacogen 20 mg/m² ontvingen. Van hen ontvingen 9 personen cytarabine 1 g/m² en kregen 8 personen cytarabine toegediend in de maximale verdraagbare dosis van 2 g/m². Alle personen stopten met de studiemedicatie. De redenen om met de behandeling te stoppen waren onder meer ziekteprogressie (12 [70,6%] personen), personen die een transplantatie ondergingen (3 [17,6%]), beslissing van de onderzoeker (1 [5,9%]) en 'overig' (1 [5,9%]). De gemelde ongewenste voorvallen kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van Dacogen bij volwassenen (zie rubriek 4.8). Op basis van deze negatieve resultaten dient Dacogen niet te worden gebruikt bij kinderen < 18 jaar met AML, omdat werkzaamheid niet werd vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De populatiefarmacokinetische (PK) parameters van decitabine werden samengevoegd uit 3 klinische studies bij 45 patiënten met AML of myelodysplastisch syndroom (MDS) die het 5-dagenschema gebruikten. In iedere studie werd de farmacokinetiek van decitabine geëvalueerd op de vijfde dag van de eerste behandelcyclus.

Distributie

De farmacokinetiek van decitabine na intraveneuze toediening als een 1 uur durend infuus werd beschreven door een lineair tweecompartimentenmodel, gekenmerkt door snelle eliminatie uit het centrale compartiment en door een relatief langzame distributie uit het perifere compartiment. De farmacokinetische parameters van decitabine voor een kenmerkende patiënt (gewicht 70 kg/lichaamsoppervlak 1,73 m²) staan vermeld in tabel 3 hierna.

Tabel 3: Samenvatting van de Populatie PK-analyse voor een kenmerkende patiënt die elke 4 weken gedurende 5 dagen dagelijks een 1 uur durend infuus met Dacogen 20 mg/m² toegediend krijgt.

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

^a De totale dosis per cyclus was 100 mg/m²

Decitabine vertoont een lineaire farmacokinetiek. Na de intraveneuze infusie worden binnen 0,5 uur steady-stateconcentraties bereikt. Op basis van modelsimulatie waren de PK-parameters onafhankelijk van de tijd (dat wil zeggen dat ze niet van cyclus tot cyclus veranderden) en er werd met dit doseringsschema geen accumulatie waargenomen. De plasma-eiwitbinding van decitabine is verwaarloosbaar (< 1%). De Vd_{ss} van decitabine bij kankerpatiënten is groot, wat wijst op distributie naar de perifere weefsels. Er was geen bewijs van afhankelijkheid van de leeftijd, creatinineklaring, totaal bilirubine of ziekte.

Biotransformatie

Decitabine wordt intracellulair geactiveerd door achtereenvolgende fosforylering - via fosfokinase-activiteit - tot het corresponderende trifosfaat, dat vervolgens wordt geïncorporeerd door het DNA-polymerase. Gegevens over de metabolisering *in vitro* en resultaten van de massabalansstudie bij de mens gaven aan dat het cytochroom-P450-systeem niet bij de omzetting van decitabine is betrokken. De primaire metabolisatieweg loopt waarschijnlijk via deaminatie door cytidinedeaminase in de lever, de nier, het darmepitheel en het bloed. Resultaten van de massabalansstudie bij de mens toonden aan dat onveranderd decitabine in plasma verantwoordelijk was voor ongeveer 2,4% van de totale radioactiviteit in plasma. Men denkt dat de belangrijkste circulerende metabolieten geen farmacologische activiteit hebben. De aanwezigheid van deze metabolieten in urine samen met de hoge totale lichaamsklaring en de lage excretie van onveranderd decitabine in urine (~4% van de dosis) geven aan dat decitabine *in vivo* merkbaar wordt gemetaboliseerd. *In vitro*-studies tonen aan dat decitabine CYP 450-enzymen niet remt, noch induceert bij concentraties tot meer dan 20 maal de therapeutische maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}). Derhalve worden CYP-gemedieerde metabole geneesmiddelinteracties niet verwacht en het is onwaarschijnlijk dat decitabine interactie vertoont met middelen die via deze routes worden gemetaboliseerd. Verder tonen *in vitro*-gegevens dat decitabine in zeer beperkte mate substraat is voor P-gp.

Eliminatie

De gemiddelde plasmaklaring na intraveneuze toediening bij personen met kanker was > 200 liter per uur met matige interpersoonlijke variabiliteit (variatiecoëfficiënt [CV] is ongeveer 50%). Excretie van onveranderd geneesmiddel blijkt slechts een beperkte rol te vervullen in de eliminatie van decitabine.

Resultaten van een massabalansstudie met radioactief ¹⁴C-decitabine bij kankerpatiënten toonden aan dat 90% van de toegediende dosis decitabine (4% onveranderd geneesmiddel) in de urine wordt uitgescheiden.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

De effecten van nier- of leverinsufficiëntie, geslacht, leeftijd of ras op de farmacokinetiek van decitabine zijn niet formeel onderzocht. Informatie over bijzondere populaties werd afgeleid van farmacokinetische gegevens uit de 3 bovenvermelde studies en van één fase I-studie bij mensen met MDS (N = 14; 15 mg/m² x 3 uur, elke 8 uur, gedurende 3 dagen).

Ouderen

Populatiefarmacokinetische analyse toonde aan dat de farmacokinetiek van decitabine niet afhankelijk is van leeftijd (onderzochte spreiding 40 tot 87 jaar; mediaan 70 jaar).

Pediatrische patiënten

Populatiefarmacokinetische analyse van decitabine toonde aan dat er na correctie voor lichaamsgrootte geen verschil is tussen de farmacokinetische parameters van decitabine bij pediatrische AML-patiënten en die bij volwassenen met AML of MDS.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische analyse van decitabine toonde geen enkel klinisch relevant verschil aan tussen mannen en vrouwen.

Ras

De meeste onderzochte patiënten waren blank. De populatiefarmacokinetische analyse van decitabine gaf echter aan dat ras geen duidelijk effect had op de blootstelling aan decitabine.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van decitabine is niet formeel onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Resultaten van een massabalansstudie bij de mens en de bovenvermelde *in vitro*-experimenten gaven aan dat het onwaarschijnlijk is dat de CYP-enzymen betrokken zijn bij de omzetting van decitabine. Daarnaast gaven de beperkte gegevens uit de populatie-PK-analyse aan dat de PK-parameters, ondanks een breed bereik van bilirubinespiegels, niet in significante mate afhankelijk zijn van de concentratie van totaal bilirubine. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat de blootstelling aan decitabine wordt beïnvloed bij patiënten met een beperkte leverfunctie.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van decitabine is niet formeel onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De populatie-PK-analyse op basis van de beperkte gegevens van decitabine gaven aan dat de PK-parameters niet in significante mate afhankelijk zijn van een genormaliseerde creatinineklaring, een indicator van de nierfunctie. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat de blootstelling aan decitabine wordt beïnvloed bij patiënten met een beperkte nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen formele carcinogeniteitsstudies met decitabine uitgevoerd. Uit de literatuur blijken bewijzen dat decitabine carcinogene eigenschappen heeft. De beschikbare gegevens uit *in vitro*- en *in vivo*-studies leveren voldoende bewijs dat decitabine genotoxische eigenschappen heeft. Gegevens uit de literatuur geven tevens aan dat decitabine ongunstige effecten heeft op alle aspecten van de reproductieve cyclus, waaronder vruchtbaarheid, embryo-foetale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling. Toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen over meerdere cycli bij ratten en konijnen gaven aanwijzingen dat de primaire toxiciteit myelosuppressie was, met effecten op het beenmerg, die reversibel was bij het stoppen van de behandeling. Gastro-intestinale toxiciteit werd ook waargenomen en bij mannelijke dieren werd atrofie van de testes gezien, die niet herstelde gedurende geplande herstelperiodes. Toediening van decitabine aan neonatale/juveniele ratten toonde een vergelijkbaar algemeen toxiciteitsprofiel als bij oudere ratten.

De neurologische en gedragsmatige ontwikkeling en de reproductiecapaciteit werden niet aangetast als neonatale/juveniele ratten werden behandeld met doses die myelosuppressie induceren. Zie rubriek 4.2. voor informatie over pediatrisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kaliumdiwaterstoffosfaat (E340)

Natriumhydroxide (E524)

Zoutzuur (voor pH-regulatie)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Binnen 15 minuten na reconstitutie moet het concentraat (in 10 ml steriel water voor injecties) verder worden verdund met koude (2°C - 8°C) infusievloeistoffen. Deze bereide verdunde oplossing voor intraveneuze infusie kan vóór toediening tot maximaal 3 uur bij 2°C - 8°C en vervolgens tot maximaal 1 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) bewaard worden.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product binnen de bovenvermelde periode te worden gebruikt. Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om de aanbevolen bewaartijden en -condities op te volgen en te garanderen dat reconstitutie plaatsvindt onder aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 ml heldere kleurloze type-I glazen injectieflacon, verzegeld met een butyl-rubberen stop en een aluminiumafsluiting met plastic *flip off* dop, met 50 mg decitabine.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevelingen voor veilige verwerking

Huidcontact met de oplossing moet worden vermeden en men dient beschermende handschoenen te dragen. Men dient te werk te gaan volgens de standaardprocedures voor het omgaan met cytotoxische geneesmiddelen.

Reconstitutieprocedure

Het poeder moet aseptisch worden gereconstitueerd met 10 ml water voor injecties. Na reconstitutie bevat elke ml ongeveer 5 mg decitabine bij een pH van 6,7 tot 7,3. Binnen 15 minuten na reconstitutie moet de oplossing verder verdund worden met koude infusievloeistoffen (natriumchloride 9 mg/ml [0,9%] oplossing voor injectie of 5% glucoseoplossing voor injectie) tot een uiteindelijke concentratie van 0,15 tot 1,0 mg/ml. Voor de houdbaarheid en de voorzorgsmaatregelen voor bewaren na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Dacogen mag niet met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze toegang/lijn worden toegediend.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/792/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2012
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dacogen 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
decitabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 50 mg decitabine.
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat 5 mg decitabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: kaliumdiwaterstoffsfaat (E340), natriumhydroxide (E524) en zoutzuur.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor eenmalig gebruik.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Ongeopende injectieflacon: bewaren beneden 25°C.

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde en verdunde product.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/792/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Dacogen 50 mg poeder voor infusie
decitabine
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dacogen 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie decitabine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dacogen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dacogen en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Dacogen?

Dacogen is een geneesmiddel tegen kanker. Het bevat de werkzame stof 'decitabine'.

Waarvoor wordt Dacogen gebruikt?

Dacogen wordt gebruikt om een bepaald soort kanker met de naam 'acute myeloïde leukemie' of 'AML' te behandelen. Dit is een soort kanker die uw bloedcellen aantast. U zult Dacogen krijgen als AML voor het eerst bij u is vastgesteld. Het wordt gebruikt bij volwassenen.

Hoe werkt Dacogen?

Dacogen werkt door de kankercellen te laten stoppen met groeien. Het doodt ook kankercellen.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over de werking van Dacogen of als u wilt weten waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Als u niet zeker weet of een van de bovenvermelde punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt, als u

- weinig bloedplaatjes, rode bloedcellen of witte bloedcellen heeft;
- een infectie heeft;
- een leverziekte heeft;
- een ernstige nieraandoening heeft;
- een hartaandoening heeft.

Als u niet zeker weet of een van de bovenvermelde punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Dacogen kan een ernstige afweerreactie van uw lichaam, die “differentiatiesyndroom” heet, veroorzaken (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”).

Controles of onderzoeken

Voordat u met Dacogen begint en bij het begin van iedere nieuwe behandelcyclus zal er bloedonderzoek worden gedaan. Dit onderzoek is om te controleren:

- of u genoeg bloedcellen heeft, en
- of uw lever en nieren goed werken.

Besprek met uw arts wat de resultaten van uw bloedonderzoek betekenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dacogen is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dacogen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidenmiddelen. Dit omdat Dacogen de werking van bepaalde andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de werking van Dacogen beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Gebruik Dacogen niet als u zwanger bent, omdat het schade kan toebrengen aan uw baby. Als u zwanger kunt worden, zal uw arts u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat u met de behandeling met Dacogen begint. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u tijdens behandeling met Dacogen zwanger wordt.
- Geef geen borstvoeding als u Dacogen gebruikt. Dit omdat het niet bekend is of het geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt.

Vruchtbaarheid van mannen en vrouwen en anticonceptie

- Mannen moeten geen kinderen verwekken zo lang ze Dacogen gebruiken.
- Mannen moeten effectieve anticonceptiemaatregelen nemen tijdens de behandeling en tot 3 maanden nadat de behandeling is beëindigd.
- Neem contact op met uw arts als u uw sperma wilt laten invriezen voordat u met de behandeling begint.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en de 6 maanden daarna effectieve anticonceptiemaatregelen nemen.
- Neem contact op met uw arts als u uw eicellen wilt laten invriezen voordat u met de behandeling begint.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het kan zijn dat u zich vermoeid of zwak voelt na het gebruik van Dacogen. Als dit gebeurt, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen gereedschappen of machines.

Dacogen bevat kalium en natrium

- Dit geneesmiddel bevat 0,5 mmol kalium in elke injectieflacon. Na bereiding van het geneesmiddel bevat het minder dan 1 mmol (39 mg) kalium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.
- Dit geneesmiddel bevat 0,29 mmol (6,67 mg) natrium (het belangrijkste bestanddeel van keuken-/tafelzout) in elke injectieflacon. Na bereiding van het geneesmiddel bevat het tussen de 13,8 mg en 138 mg natrium per dosis. Dat komt overeen met 0,7-7% van de aanbevolen

maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Neem contact op met uw arts als u een zoutarm dieet heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dacogen zal bij u worden toegediend door een arts of verpleegkundige die speciaal is opgeleid voor het geven van dit soort geneesmiddelen.

Hoeveel moet u gebruiken?

- Uw arts zal uw dosis Dacogen berekenen. Deze hangt af van uw lengte en gewicht (lichaamsoppervlakte).
- De dosis is 20 mg per m² lichaamsoppervlakte.
- U zult Dacogen gedurende 5 dagen elke dag toegediend krijgen; daarna 3 weken niet. Dit geheel heet een behandelcyclus en dit wordt elke 4 weken herhaald. Gewoonlijk krijgt u minstens 4 behandelcycli.
- Uw arts kan de toediening uitstellen en het totale aantal cycli aanpassen, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.

Hoe wordt Dacogen gegeven?

De oplossing wordt toegediend in een ader (als infuus). Dit duurt één uur.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Dit geneesmiddel wordt aan u toegediend door uw arts of verpleegkundige. In het onwaarschijnlijke geval dat er te veel van dit middel aan u wordt toegediend (een overdosis), zal uw arts u op bijwerkingen controleren en die op basis van de bevindingen behandelen.

Bent u uw afspraak voor de toediening van dit middel vergeten?

Als u een afspraak misloopt, maak dan zo spoedig mogelijk een nieuwe afspraak. Dat is omdat het voor een zo effectief mogelijke werking van het geneesmiddel belangrijk is om het toedieningsschema aan te houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen bij dit geneesmiddel optreden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

- koorts: dit kan een teken zijn van een infectie, veroorzaakt door te weinig witte bloedcellen (zeer vaak);
- pijn op de borst of kortademigheid (met of zonder koorts of hoesten): dit kunnen tekenen zijn van een longontsteking (pneumonie) (zeer vaak) of ontstoken longen (interstitiële longziekte [frequentie niet bekend]) of hartspierziekte (cardiomyopathie) (soms), wat samen kan gaan met zwelling van enkels, handen, benen en voeten;
- bloeden: ook bloed in uw ontlasting. Dit kan een teken zijn van een maag- of darmbloeding (vaak);
- moeilijk bewegen, praten of begrijpen of zien, plotselinge ernstige hoofdpijn, een toeval, een doof gevoel of zwakte in een lichaamsdeel. Dit kunnen symptomen zijn van een bloeding in uw hoofd (vaak).
- moeilijk ademen, gezwellen lippen, jeuk of huiduitslag: dit kan een gevolg zijn van een allergische reactie (overgevoeligheid) (vaak).

- een ernstige afweerreactie van uw lichaam (differentiatiesyndroom) die koorts, hoest, moeilijk ademen, huiduitslag, minder plassen, lage bloeddruk, zwelling van de armen of benen en snelle gewichtstoename kan veroorzaken (niet bekend).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen van Dacogen zijn:

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen)

- urineweginfectie
- andere infectie in enig deel van het lichaam, veroorzaakt door bacteriën, virussen of schimmels
- makkelijker krijgen van bloedingen of blauwe plekken - dit kunnen tekenen zijn van een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- zich moe voelen of bleek zien - dit kunnen tekenen zijn van een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- hoog suikergehalte in het bloed
- hoofdpijn
- neusbloedingen
- diarree
- braken
- misselijkheid
- koorts
- abnormale leverfunctie

Vaak (kan tot 1 op de 10 personen treffen)

- een infectie van het bloed veroorzaakt door bacteriën - dat kan een teken zijn van een laag aantal witte bloedcellen
- pijnlijke neus of loopneus, pijnlijke sinussen (neus- en voorhoofdsholtes)
- zweertjes in de mond of op de tong
- hoog gehalte aan 'bilirubine' in het bloed

Soms (kan tot 1 op de 100 personen treffen)

- een afname van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie)
- hartspierziekte
- rode, verdikte, pijnlijke plekken op de huid, koorts, een toename van witte bloedcellen - dit kunnen tekenen zijn van 'acute febriele neutrofiele dermatose' of het 'Sweet-syndroom'.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ontsteking van de darm (enterocolitis, colitis en caecitis), met symptomen zoals buikpijn, opgeblazen gevoel of diarree. Enterocolitis kan leiden tot septische complicaties (infectie in het bloed), mogelijk met overlijden tot gevolg.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Uw arts, verpleegkundige of apotheker is verantwoordelijk voor het bewaren van Dacogen.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Bewaren beneden 25°C.
- Het concentraat moet binnen 15 minuten na reconstitutie verder worden verdund met koude infusievloeistoffen. Deze bereide verdunde oplossing kan vóór toediening tot maximaal 3 uur gekoeld bij 2°C - 8°C en vervolgens tot maximaal 1 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) bewaard worden.
- Uw arts, verpleegkundige of apotheker is verantwoordelijk voor de correcte verwijdering van Dacogen dat niet is gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is decitabine. Elke injectieflacon met poeder bevat 50 mg decitabine. Nadat het is opgelost in 10 ml water voor injecties bevat elke ml concentraat 5 mg decitabine.
- De andere stoffen in dit middel zijn kaliumdiwaterstoffsfaat (E340), natriumhydroxide (E524) en zoutzuur (voor aanpassing van de pH). Zie rubriek 2.

Hoe ziet Dacogen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dacogen is een wit tot bijna wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het wordt geleverd in een 20 ml glazen injectieflacon met 50 mg decitabine. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.77 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

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

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1. RECONSTITUTIE

Huidcontact met de oplossing dient te worden vermeden en men dient beschermende handschoenen te dragen. Men dient te werk te gaan volgens de standaardprocedures voor het omgaan met cytotoxische geneesmiddelen.

Het poeder dient onder aseptische omstandigheden te worden gereconstitueerd met 10 ml water voor injecties. Na reconstitutie bevat elke ml ongeveer 5 mg decitabine bij een pH van 6,7 tot 7,3. Binnen 15 minuten na reconstitutie moet de oplossing verder verdund worden met koude (2°C - 8°C) infusievloeistoffen (natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml [0,9%] of 5% glucoseoplossing voor injectie) tot een uiteindelijke concentratie van 0,15 tot 1,0 mg/ml. Voor de houdbaarheid en de voorzorgsmaatregelen voor bewaren na reconstitutie, zie rubriek 5 van de bijsluiter.

2. TOEDIENING

Infundeer de gereconstitueerde oplossing intraveneus gedurende 1 uur.

3. VERWIJDERING

Een injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik en alle overgebleven oplossing moet worden vernietigd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.