

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 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 (E340) und 0,29 mmol Natrium (E524).

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 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 chemotherapeutischen Arzneimitteln 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 Gesamttagesdosis 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 kompletten 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 $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ 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 Verschlechterung 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.

Hinweise 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 Vorsichtsmaßnahmen 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).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet. Patienten mit akutem Einsetzen oder unerklärlicher Verschlechterung von Lungensymptomen sollen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Wird eine ILD bestätigt, soll eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung 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 bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Bei der Anwendung von 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 weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

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 Wirkstoffe mit Decitabin 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

Frauen im gebärfähigen Alter/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 Decitabin 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 diesem Arzneimittel 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 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 hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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 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 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.

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* ^{c, 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	Sehr häufig	Epistaxis	14	2

Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung	Nicht bekannt	Nicht bekannt
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 Dermatose (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: oraler 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

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 Decitabin 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.

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 Decitabin 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.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Bei Patienten, die Decitabin erhielten, wurde über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) (einschließlich Lungeninfiltrate, organisierende Pneumonie und Lungenfibrose) ohne Anzeichen einer infektiösen Ursache berichtet.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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-Desoxynucleosidanalogen, 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

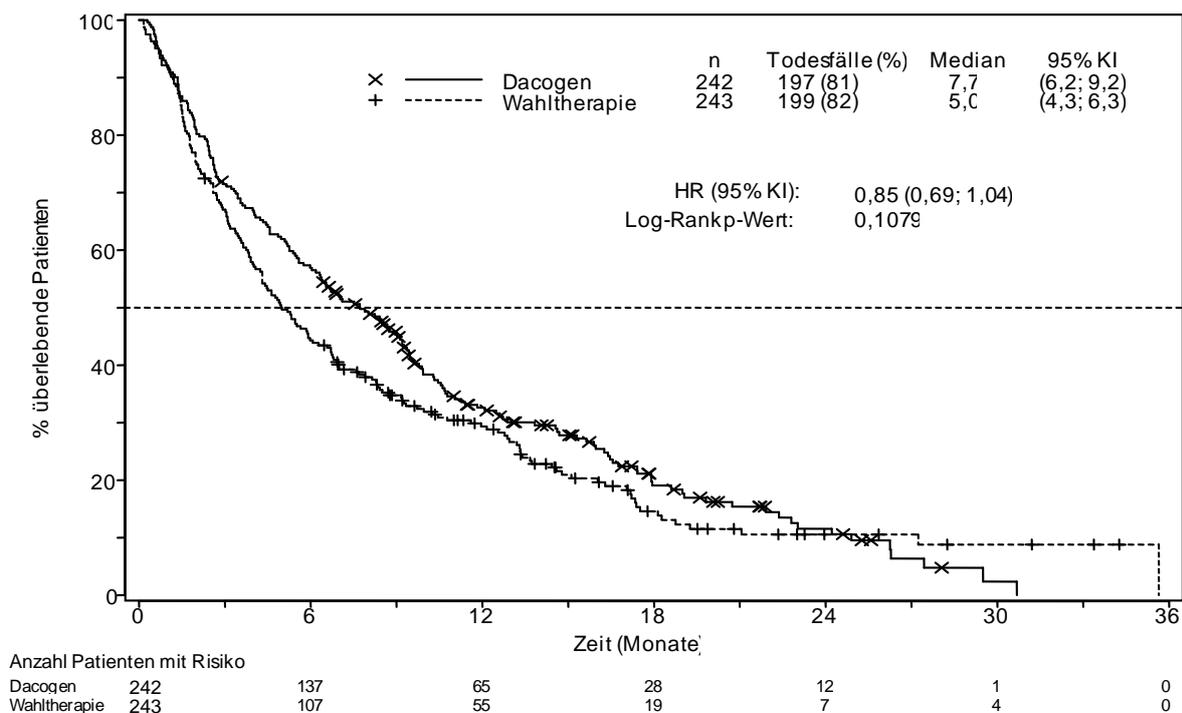
Die Anwendung von Dacogen wurde in einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (DACO-016) mit Patienten mit neu diagnostizierter *de novo* oder sekundärer AML gemäß WHO-Klassifikation untersucht. Dacogen (n = 242) wurde dabei mit einer Therapie der Wahl (TC, Treatment Choice) (n = 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 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 Remissionrate, die durch unabhängige Experten ausgewertet wurde. Progressionsfreies Überleben und ereignisfreies Überleben waren tertiäre Endpunkte.

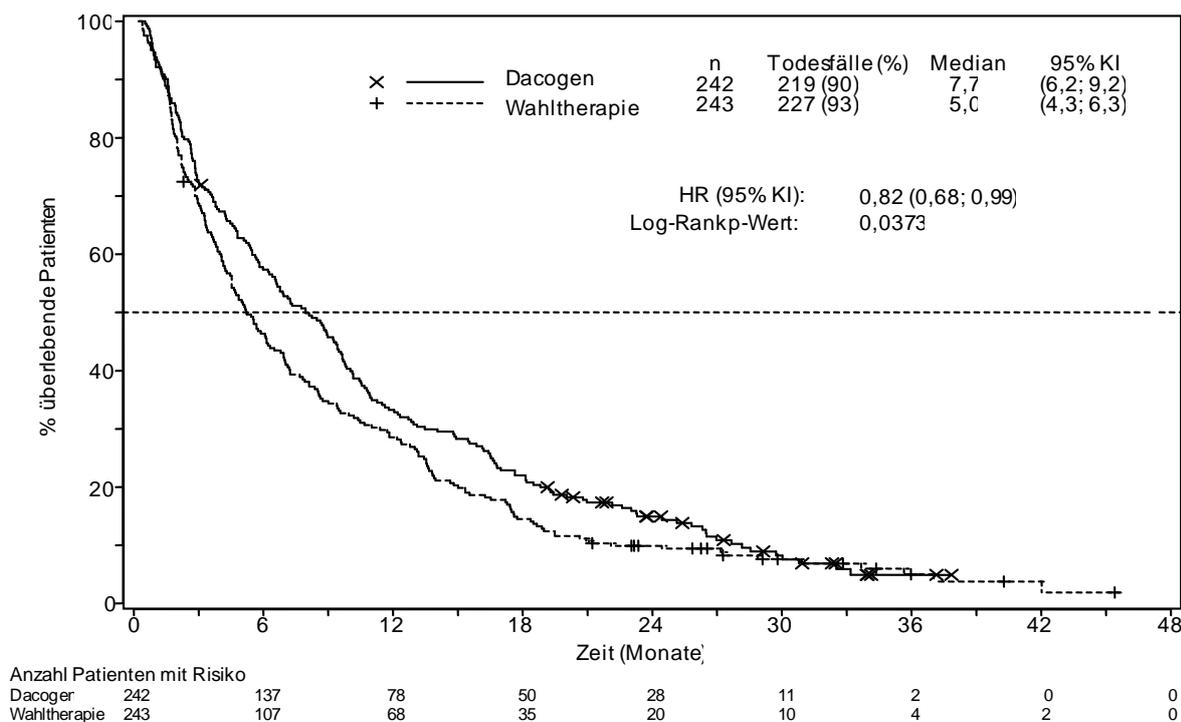
Das mediane Gesamtüberleben für die ITT-Population betrug bei den mit Dacogen behandelten Patienten 7,7 Monate verglichen mit 5,0 Monaten für die Patienten im TC-Arm (HR = 0,85; 95% KI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz, es gab jedoch einen Trend zu einer Verlängerung des Überlebens mit einer 15%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos für Patienten im Dacogen-Therapiearm (Abbildung 1). 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).

Abbildung 1. Gesamtüberleben (ITT-Population).



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-Wert = 0,0373, Abbildung 2).

Abbildung 2. Analyse der um ein Jahr verlängerten Gesamtüberlebensdaten (ITT-Population).



Gemäß der initialen Analyse der ITT-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 betragen 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 ersichtlich.

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

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 Ausgangsbefund) 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 ITT-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 ITT-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 Therapieschemas 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 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 _{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 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 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, intestinalem 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 Decitabin 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 gegebenen 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, embryonale/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 (E340)

Natriumhydroxid (E524)

Salzsäure (zur pH-Wert-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 die Zubereitung 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 Butyl-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 zytotoxischen Arzneimitteln 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% iger Glucoselösung für Injektionszwecke) auf eine endgültige Konzentration von 0,15 bis 1,0 mg/ml weiter verdünnt werden. Haltbarkeit und 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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Decitabin.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 5 mg Decitabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Kaliumdihydrogenphosphat (E340), Natriumhydroxid (E524), und Salzsäure
(zur pH-Wert-Einstellung).
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNTAFEL, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTAFELN, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25°C lagern.

Haltbarkeit des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels, siehe Packungsbeilage.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/792/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dacogen 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Decitabin
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dacogen und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dacogen beachten?
3. Wie ist Dacogen anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dacogen aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dacogen und wofür wird es angewendet?

Was ist Dacogen?

Dacogen ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen. Es enthält den Wirkstoff „Decitabin“.

Wofür wird Dacogen angewendet?

Dacogen wird zur Behandlung einer bestimmten Krebserkrankung, der „akuten myeloischen Leukämie“, abgekürzt „AML“ angewendet. Ihre Erkrankung gehört zu denjenigen Krebserkrankungen, die Ihre Blutzellen angreift. Sie werden Dacogen erhalten, wenn eine AML erstmals festgestellt wurde. Es wird bei Erwachsenen angewendet.

Wie wirkt Dacogen?

Dacogen wirkt, indem es Krebszellen am Wachstum hindert und auch abtötet.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Sie Fragen zur Wirkungsweise von Dacogen haben oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dacogen beachten?

Dacogen darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Decitabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Dacogen bei Ihnen angewendet wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Dacogen bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie

- eine verminderte Anzahl von Blutplättchen, roten Blutzellen oder weißen Blutzellen haben,

- eine Infektion haben,
- eine Lebererkrankung haben,
- eine schwere Nierenerkrankung haben,
- eine Herzerkrankung haben.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Dacogen bei Ihnen angewendet wird.

Untersuchungen oder Kontrollen

Bevor mit der Behandlung mit Dacogen begonnen wird und vor jedem Behandlungszyklus werden bei Ihnen Bluttests durchgeführt. Mit diesen Tests wird überprüft, ob:

- Sie genügend Blutzellen haben und
- Ihre Leber und Nieren normal funktionieren.

Kinder und Jugendliche

Dacogen ist nicht zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von Dacogen zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige und pflanzliche Arzneimittel. Das ist deshalb wichtig, da Dacogen die Wirkungen einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Auch können einige andere Arzneimittel die Wirkung von Dacogen beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Dacogen darf nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, da es Ihrem Kind schaden könnte. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, falls Sie während der Behandlung mit Dacogen schwanger werden.
- Sie dürfen Ihr Kind während der Behandlung mit Dacogen nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Fortpflanzungsfähigkeit und Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

- Männer sollen während der Behandlung mit Dacogen und bis zu 3 Monate nach Behandlungsende kein Kind zeugen.
- Männer sollen während der Behandlung und bis zu 3 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Ihr Sperma konservieren lassen möchten, bevor mit der Behandlung begonnen wird.
- Frauen müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es ist nicht bekannt, ab welchem Zeitpunkt nach Ende der Behandlung es für eine Frau wieder sicher ist, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie Ihre Eizellen einfrieren lassen möchten, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie könnten sich nach der Anwendung von Dacogen müde und schwach fühlen. In diesem Fall sollen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Dacogen enthält Kalium und Natrium

- Eine Durchstechflasche dieses Arzneimittels enthält 0,5 mmol Kalium. Nach Rekonstitution und Verdünnung der Lösung zur intravenösen Infusion enthält dieses Arzneimittel weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.
- 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. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Dacogen anzuwenden?

Dacogen wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben, die für die Anwendung dieser Art von Arzneimittel geschult sind.

Welche Menge wird angewendet?

- Ihr Arzt wird für Sie die genaue Dosis von Dacogen bestimmen, welche von Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht (Körperoberfläche) abhängt.
- Die Dosis beträgt 20 mg/m² Körperoberfläche.
- Sie werden Dacogen täglich über eine Dauer von 5 aufeinanderfolgenden Tagen erhalten, danach werden Sie das Arzneimittel 3 Wochen lang nicht erhalten. Man nennt dies einen „Behandlungszyklus“ und dieser wird alle 4 Wochen wiederholt. Sie werden normalerweise mindestens 4 Behandlungszyklen erhalten.
- Ihr Arzt kann die Gabe auch aufschieben und die Gesamtzahl der Behandlungszyklen anpassen, je nachdem wie Sie auf die Behandlung ansprechen.

Wie Dacogen gegeben wird

Die Lösung wird über eine Infusion in eine Vene gegeben. Dies wird eine Stunde dauern.

Wenn Sie eine größere Menge von Dacogen erhalten haben, als Sie sollten

Sie erhalten dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal. Im unwahrscheinlichen Fall, dass Sie eine zu große Menge (eine Überdosis) erhalten, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen kontrollieren und diese entsprechend behandeln.

Wenn Sie Ihren Termin zum Erhalt von Dacogen vergessen haben

Falls Sie einen Termin verpassen, vereinbaren Sie so bald wie möglich einen neuen Termin. Dies ist erforderlich, weil für die größtmögliche Wirksamkeit dieses Arzneimittels die Einhaltung des Dosierungsplans wichtig ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können mit diesem Arzneimittel auftreten.

Verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- Fieber: dies könnte ein Zeichen für eine Infektion aufgrund einer geringen Anzahl von weißen Blutzellen sein (sehr häufig).
- Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit (mit oder ohne Fieber oder Husten): dies könnten Anzeichen für eine Lungenentzündung, auch „Pneumonie“ genannt (sehr häufig), oder für eine spezielle Entzündung der Lunge (interstitielle Lungenerkrankung [Häufigkeit nicht bekannt]) sein.

- Blutung: einschließlich Blut im Stuhl. Dies könnte ein Zeichen für eine Blutung im Magen oder Darm sein (häufig).
- Schwierigkeiten beim Bewegen, Sprechen, Verstehen oder Sehen; plötzliche starke Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder Taubheits- oder Schwächegefühl in irgendeinem Körperbereich. Dies sind mögliche Anzeichen für eine Blutung in Ihrem Kopf (häufig).
- Atemschwierigkeiten, Schwellung der Lippen, Juckreiz oder Hautausschlag: dies könnte die Folge einer allergischen Reaktion (Überempfindlichkeitsreaktion) sein (häufig).

Verständigen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sofort, wenn Sie eine der oben genannten schweren Nebenwirkungen bemerken.

Zu den weiteren Nebenwirkungen von Dacogen zählen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion
- andere Infektionen an jedem Teil des Körpers, die durch Bakterien, Viren oder Pilze verursacht werden
- erhöhte Blutungsneigung oder Neigung zu Blutergüssen – dies könnten Anzeichen für einen Rückgang der Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie) sein
- Müdigkeit oder Blässe – dies könnten Anzeichen für eine Verminderung der Zahl der roten Blutzellen (Anämie) sein
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Fieber

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- eine Infektion des Blutes, die durch Bakterien verursacht wird – dies könnte ein Zeichen für eine geringe Zahl an weißen Blutzellen sein
- entzündete oder laufende Nase, entzündete Nasennebenhöhlen
- Geschwüre im Mund oder auf der Zunge

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verminderung der Anzahl der roten Blutzellen, der weißen Blutzellen und der Blutplättchen (Panzytopenie)
- rote, erhabene und schmerzhafte Flecken auf der Haut, Fieber, Anstieg der weißen Blutzellen – dies könnten Anzeichen für eine sogenannte „akute febrile neutrophile Dermatose“ oder „Sweet-Syndrom“ sein

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Entzündungen des Darms (Schleimhautentzündung des Dün- und/oder Dickdarms und Blinddarm-entzündung) mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähungen oder Durchfall. Eine Schleimhautentzündung des Darms kann zu einer Blutvergiftung führen, was zum Tod führen kann.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dacogen aufzubewahren?

- Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker ist für die Aufbewahrung von Dacogen verantwortlich.
- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25°C lagern.
- Nach Auflösung muss das Konzentrat innerhalb von 15 Minuten mit gekühlten Infusionsflüssigkeiten weiter verdünnt werden. Die auf diese Weise verdünnte Lösung kann vor der Anwendung bei 2°C – 8°C gekühlt für maximal 3 Stunden und anschließend bis zu 1 Stunde bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) gelagert werden.
- Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker ist für die richtige Entsorgung von nicht verbrauchtem Dacogen verantwortlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dacogen enthält

- Der Wirkstoff ist: Decitabin. Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Decitabin. Nach Auflösung in 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml des Konzentrats 5 mg Decitabin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Kaliumdihydrogenphosphat (E340), Natriumhydroxid (E524) und Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes). Siehe Abschnitt 2.

Wie Dacogen aussieht und Inhalt der Packung

Dacogen ist ein weißes bis weißliches Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist in einer 20 ml-Durchstechflasche aus Glas mit 50 mg Decitabin erhältlich. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137 955-955

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

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

France
JANSSEN-CILAG
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

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

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

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

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Tel: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: + 31 76 711 1111

Norge
JANSSEN-CILAG AS
Tlf: +47 24 12 65 00

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 21 43 68 835

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 30

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

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1. REKONSTITUTION

Hautkontakt mit der Lösung soll vermieden werden und es müssen Schutzhandschuhe getragen werden. Die Standardvorschriften zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln müssen beachtet werden.

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 (2°C – 8°C) Infusionsflüssigkeiten (isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml [0,9%] für Injektionszwecke oder 5% Glucoselösung für Injektionszwecke) auf eine endgültige Konzentration von 0,15 bis 1,0 mg/ml weiter verdünnt werden.

Haltbarkeit und Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 5 der Gebrauchsinformation.

2. ANWENDUNG

Die verdünnte Lösung ist intravenös über eine Dauer von 1 Stunde zu infundieren.

3. ENTSORGUNG

Eine Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung und verbleibende Reste der Lösung sind zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.