BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacogen 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 50 mg decitabin.

Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml koncentrat 5 mg decitabin.

Hjälpämnen med känd effekt: varje injektionsflaska innehåller 0,5 mmol kalium (E340) och 0,29 mmol natrium (E524).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).

Vitt till nästan vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dacogen är indicerat för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserad *de novo* eller sekundär akut myeloisk leukemi (AML) enligt klassificering av World Health Organisation (WHO), vilka inte är föremål för standardiserad induktionskemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administrering av Dacogen skall påbörjas under övervakning av läkare med erfarenhet av cytostatikaanvändning.

Dosering
Under en behandlingscykel administreras Dacogen med en dos av 20 mg/m^2 kroppsyta genom intravenös infusion i l timme, vilket upprepas under 5 konsekutiva dagar (d.v.s. totalt 5 doser per behandlingscykel). Den totala dagliga dosen får inte överstiga 20 mg/m^2 och den totala dosen per behandlingscykel får inte överstiga 100 mg/m^2. Vid missad dos skall behandlingen återupptas så snart som möjligt. Cykeln skall upprepas var 4:e vecka baserat på patientens kliniska svar och observerad toxicitet. Det rekommenderas att patienten behandlas under minst 4 cykler men det kan ta längre än 4 cykler att få en komplett eller partiell remission. Behandlingen kan fortsätta så länge som patienten uppvisar svar, fortsätter att gynnas av behandlingen eller utvecklar en stabil sjukdom, d.v.s. i frånvaro av uppenbar progression.

Om patientens blodvärden (t.ex. antalet blodplättar eller antalet neutrofiler) efter 4 cykler inte har återgått till nivåerna innan behandlingen påbörjades eller om sjukdomen förvärras (antalet perifera blaster eller antalet blaster i benmärgen ökar) kan patienten bedömas som en non-responder och alternativa behandlingar till Dacogen bör övervägas.

Premedicinering för att förhindra illamående och kräkningar rekommenderas inte rutinmässigt men kan sättas in vid behov.

Hantering av benmärgshämning och tillhörande komplikationer
Benmärgshämning och biverkningar förknippade med benmärgshämning (trombocytopeni, anemi, neutropeni och febril neutropeni) är vanliga både hos behandlade och obehandlade patienter med AML. Komplikationer av myelosuppression inkluderar infektioner och blödning. Behandling kan senareläggas efter bedömning av behandlande läkare om patienten drabbas av komplikationer förknippade med benmärgshämning såsom de som beskrivs nedan:

- Febril neutropeni (kroppstemperatur ≥ 38,5°C och absolut neutrofiltal < $1x10^9$/l)
- Aktiv viral-, bakteriell- eller svampinfektion (t.ex. i behov av intravenös antimikrobiell eller betydande understödjande behandling)
- Blödning (gastrointestinal, urogenital, pulmonell med blodplättar < 25 $x10^9$/l eller någon blödning i det centrala nervsystemet).

Behandling med Dacogen kan återupptas när dessa tillstånd har förbättrats eller stabiliserats med adekvat behandling (infektionsbehandling, transfusioner eller tillväxtfaktorer).

I kliniska studier krävde ungefär en tredje del av patienterna som fick Dacogen en senarelagd dosering. Dosreduktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Dacogen för barn < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion
Studier hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utförts. Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats. Om leverfunktionen förvärras skall patienterna noga övervakas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utförts. Behovet av dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte utvärderats(se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt
Dacogen administeras som intravenös infusion. En central venkateter behövs inte.
Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgshämning
Benmärgshämning och komplikationer av benmärgshämning, inklusive infektioner och blödning som uppstår hos patienter med AML, kan förvärras vid behandling med Dacogen. Patienter har därför en ökad risk för allvarliga infektioner (på grund av patogener såsom bakterier, svamp och virus) med potentiellt fatal utgång (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på infektion och behandlas omgående.

I kliniska studier hade majoriteten av patienter benmärgshämning av grad 3/4 vid baseline. Hos patienter med baseline grad 2-avvikelser sågs förvärrad benmärgshämning hos de flesta patienter och oftare än hos pateinter med baseline grad 1 eller 0-avvikelser. Benmärgshämning orsakad av Dacogen

är reversibel. Komplett blodstatus inklusive trombocytantal skall kontrolleras regelbundet, när det är kliniskt indicerat och före varje behandlingscykel. Vid benmärgshämning eller dess komplikationer kan behandling med Dacogen avbrytas och/eller understödjande behandling sättas in (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt leverfunktion
Användning av Dacogen hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Försiktighet bör vidtas vid admininstrering av Dacogen hos patienter med nedsatt leverfunktion och patienterna bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Användning av Dacogen hos patienter med gravt nedsatt njufunktion har inte undersökts. Försiktighet bör vidtas vid admininstrering av Dacogen hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min) och dessa patienter bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.2).

Hjärtsjukdom
Patienter med svår kronisk hjärtsvikt i anamnesen eller kliniskt instabil hjärtsjukdom var exkluderade i kliniska studier och därför har säkerhet och effekt av Dacogen hos dessa patienter inte fastställts.

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller 0,5 mmol kalium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel 1-10 mmol kalium per dos, beroende på den infusionsvätska som använts för spädning. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller 0,29 mmol natrium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel 0,6-6 mmol natrium per dos, beroende på den infusionsvätska som använts för spädning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska interaktionsstudier med decitabin har utförts.

Det finns en risk för läkemedelsinteraktioner med andra läkemedel som också aktiveras genom sekventiell fosforylering (via intracellulära fosfokinasaktiviteter) och/eller metaboliseras genom enzymer som är inblandade i inaktiveringen av decitabin (t.ex. cytidindeaminas). Därför ska försiktighet iakttas om dessa läkemedel kombineras med Dacogen.

Inverkan av samtidigt administrerade läkemedel på decitabin
Cytokrom (CYP) 450-medierade metaboliska läkemedelsinteraktioner förväntas inte eftersom decitabins metabolism inte medieras via detta system utan genom oxidativ deaminering.

Inverkan av decitabin på samtidigt administrerade läkemedel
På grund av dess låga plasmaproteinbindning *in vitro* (< 1 %) är det osannolikt att decitabin tränger bort samtidigt administrerade läkemedel från deras plasmaproteinbindning. Decitabin har visat sig vara en svag hämmare av P-gp medierad transport *in vitro* och förväntas därför inte påverka P-gp medierad transport av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel hos män och kvinnor
Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med Dacogen. Det är inte känt hur lång tid efter behandling med Dacogen det är säkert att bli gravid. Män bör använda effektiva preventivmedel och rådas att inte göra en kvinna gravid under behandling med Dacogen och under 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3).

Användning av Dacogen med hormonella preventivmedel har inte studerats.

Graviditet
Det saknas adekvata data från användning av Dacogen hos gravida kvinnor. Studier har visat att decitabin är teratogent i råtta och mus (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken hos människa är okänd. Baserat på resultat från djurstudier samt dess verkningsmekanism bör Dacogen inte användas under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiva preventivmedel. Om Dacogen används under graviditet eller om patienten blir gravid vid behandling med detta läkemedel bör patienten upplysas om den potentiella risken för fostret.

Amning
Det är inte känt om decitabin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Dacogen är kontraindicerat under amning. Om behandling med Dacogen är nödvändig måste amningen därför avslutas (se avsnitt 4.3).

Fertilitet
Det finns inga tillgängliga humandata avseende decitabins effekt på fertiliteten. I prekliniska djurstudier påverkade decitabin den manliga fertiliteten och är mutagent. På grund av risken för infertilitet som en följd av Dacogen-terapi bör män söka rådgivning beträffande spermakonservering och kvinnliga patienter i fertil ålder bör söka rådgining beträffande nedfrysning av ägg innan behandling med Dacogen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dacogen kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras att de kan komma att uppleva biverkningar som anemi under behandlingen. Därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användande av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen
De vanligaste biverkningarna (≥ 35 %) som rapporteras under behandling med Dacogen är pyrexi, anemi och trombocytopeni.

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 (≥ 20 %) inkluderade pneumoni, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni och anemi.

I kliniska studier hade 30 % av patienter som behandlades med Dacogen och 25 % av patienter i den jämförande armen biverkningar med dödlig utgång under behandlingen, eller inom 30 dagar efter sista dosen av studieläkemedel.

I gruppen som behandlades med Dacogen var incidensen av behandlingsutsättning till följd av biverkningar högre hos kvinnor jämfört med män (43 % mot 32 %).

Biverkningstabell
Biverkningar rapporterade hos 293 AML-patienter behandlade med Dacogen finns summerade i Tabell 1. Följande tabell visar data från kliniska studier med AML och erfarenhet efter marknadsintroduktion. Biverkningarna listas efter frekvenskategori. Frekvenskategorier definieras enligt följande: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar identifierade med Dacogen

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkning	Frekvens	
			Alla grader[a] (%)	Grad 3-4[a] (%)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	pneumoni*	24	20
		urinvägsinfektion*	15	7
		alla andra infektioner (virus, bakterier, svamp)*,b,c,d	63	39
	Vanliga	septisk chock*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinuit	3	1
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	febril neutropeni*	34	32
		neutropeni*	32	30
		trombocytopeni*,e	41	38
		anemi	38	31
		leukopeni	20	18
	Mindre vanliga	pancytopeni*	< 1	< 1
Immunsystemet	Vanliga	överkänslighet inklusive anafylaktisk reaktion[f]	1	< 1
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk	16	1
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	epistaxis	14	2
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	diarré	31	2
		kräkningar	18	1
		illamående	33	< 1
	Vanliga	stomatit	7	1
	Ingen känd frekvens	enterokolit, inklusive neutropen kolit, caecuminflammation*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom)	< 1	NA
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	pyrexi	48	9

[a] Biverkningsgrad (Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade).
[b] Exklusive pneumoni, urinvägsinfektion, sepsis, septisk chock och sinuit.
[c] De mest frekevent rapporterade "andra infektioner" i studien DACO-016 var: oral herpes, oral candidos, faryngit, övre luftvägsinfektion, cellulit, bronkit, nasofaryngit.
[d] Inklusive infektiös enterokolit.
[e] Inklusive blödning förknippad med trombocytopeni, inklusive fatala fall.
[f] Inklusive preferred terms överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion, anafylaktoid chock.
* Inkluderar händelser med fatal utgång.
NA=Inte tillämpligt

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska biverkningar
De vanligaste rapporterade hematologiska biverkningarna förknippade med Dacogen-behandling inkluderade febril neutropeni, trombocytopeni, neutropeni, anemi och leukopeni.

Allvarliga blödningsrelaterade biverkningar, där vissa ledde till fatal utgång, som blödning i centrala nervsystemet (CNS) (2 %) och gastrointestinal (GI) blödning (2 %) i samband med svår trombocytopeni, rapporterades hos patienter som fått Dacogen.

Hematologiska biverkningar bör hanteras som rutinövervakning av komplett blodstatus och vid behov bör tidig administrering av understödjande behandling sättas in. Understödjande behandling innefattar administrering av antibiotikaprofylax och/eller stöd av tillväxtfaktorer (t.ex. G-CSF) för neutropeni och transfusioner för anemi eller trombocytopeni enligt allmänna riktlinjer. I situationer där administrering av decitabin bör vara fördröjd, se avsnitt 4.2.

Biverkningar i form av infektioner och infestationer
Allvarliga infektionsrelaterade biverkningar med potentiellt fatal utång såsom septisk chock, sepsis, pneumoni och andra infektioner (virus, bakterier och svamp) rapporterades hos patienter som fått Dacogen.

Magtarmkanalen
Enterokolit, inklusive neutropen kolit och caecuminflammation har rapporterats under behandling med decitabin. Enterokolit kan leda till septiska komplikationer och kan vara förknippade med fatal utgång.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen direkt erfarenhet av överdosering hos människa och ingen specifik antidot. Tidiga publicerade kliniska studiedata med doser större än 20 gånger den nuvarande terapeutiska dosen rapporterade ökad benmärgshämning inklusive förlängd neutropeni och trombocytopeni. Det är sannolikt att toxiciteten manifesteras som förvärrade biverkningar, primärt benmärgshämning. Behandling vid överdosering bör vara understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC08

Verkningsmekanism
Decitabin (5-aza-2′-deoxycytidin) är en cytidindeoxinukleosidanalog som selektivt hämmar DNA-metyltransferaser vid låga doser och resulterar i en genpromotorhypometylering som kan resultera i reaktivering av tumörsuppressorgener, induktion av cellulär differentiering eller cellulärt åldrande följt av programmerad celldöd.

Klinisk erfarenhet
Användning av Dacogen studerades i en öppen, randomiserad, multicenter, fas-III studie (DACO-016) hos patienter med nydiagnostiserad *de novo* eller sekundär AML enligt WHO-klassificeringen. Dacogen (n = 242) jämfördes mot behandlingsval (treatment choice (TC), n = 243) som bestod av patientens val under läkares inrådan av antingen endast understödjande behandling (n = 28, 11,5 %)

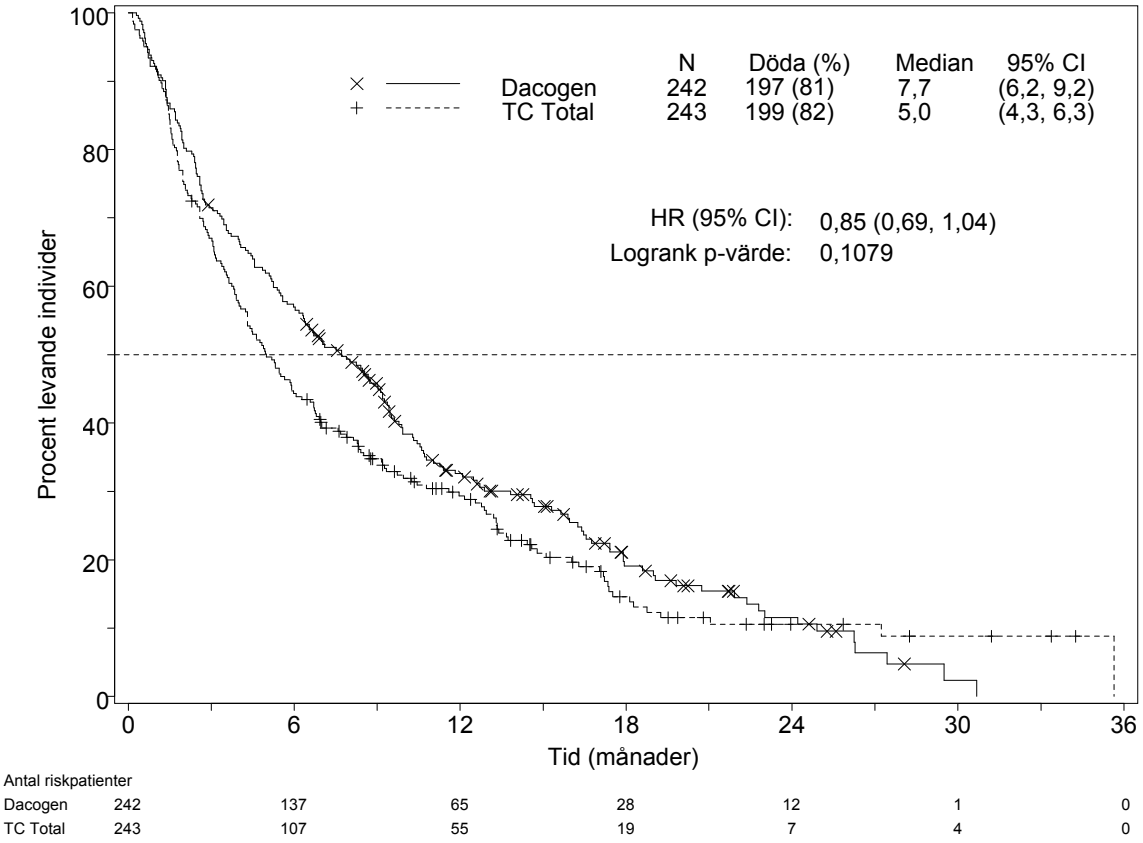
eller 20 mg/m^2 cytarabin subkutant en gång dagligen under 10 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka (n = 215, 88,5 %). Dacogen administrerades som en 1-timmes intravenös infusion med dosen 20 mg/m^2 en gång dagligen under 5 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka.

Patienter som ansågs vara kandidater för standardinduktionskemoterapi inkluderades inte i studien vilket framgår av följande baseline karakteristika. Medianålder för intent-to treat (ITT) populationen var 73 år (från 64 till 91 år). Trettiosex procent av patienterna hade högrisk cytogenetik vid baseline. De återstående patienterna hade intermediärrisk cytogenetik. Patienter med lågrisk cytogenetik inkluderades inte i studien. Tjugofem procent av individerna hade performance status ECOG ≥ 2. Åttioen procent av individerna hade betydande komorbiditeter (t.ex. infektion, hjärtfunktionsnedsättning, lungfunktionsnedsättning). Antalet patienter behandlade med Dacogen per rasgrupp var 209 (86.4 %) vita och 33 (13,6 %) asiater.

Primära endpoint för studien var total överlevnad och sekundär endpoint var andelen komplett remission som utvärderades av oberoende expertgranskning. Progressionsfri överlevnad och incidentfri (event-free) överlevnad var tertiära endpoints.

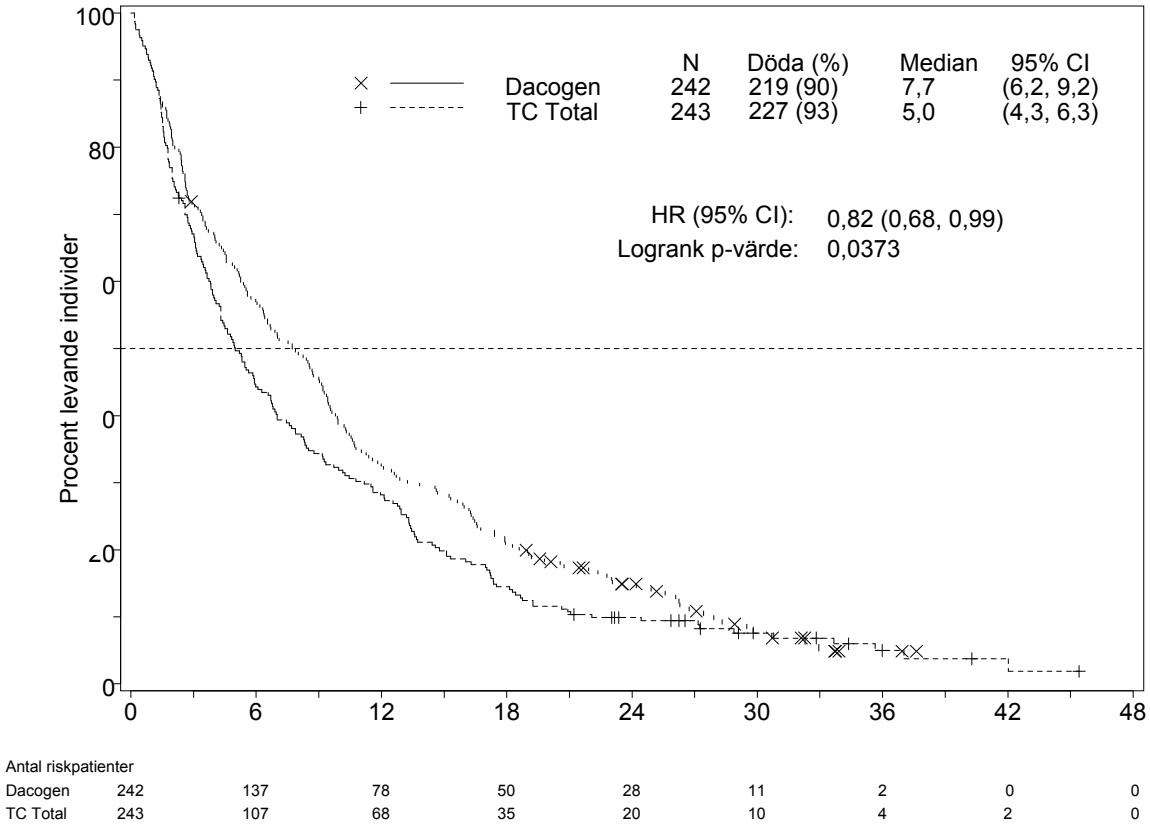
Medianen för total överlevnad i intent-to-treat populationen var 7,7 månader hos patienter behandlade med Dacogen jämfört med 5,0 månader hos patienter i TC-armen (hazard ratio 0,85; 95 % CI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). Skillnaden uppnådde inte statistisk signifikans men det fanns en trend för förbättring i överlevnad med en 15 % reduktion i risken för att dö för patienter i Dacogen-armen (Figur 1). Vid censurering för påföljande potentiellt sjukdomsmodifierande terapi (d.v.s. induktionskemoterapi eller hypometylerande medel) visade analysen för total överlevnad en riskreduktion på 20 % för att dö hos patienter i Dacogen-armen [HR = 0,80, (95 % CI: 0,64; 0,99), p-värde = 0,0437)].

Figur 1. Total överlevnad (intent-to-treat population)



I en analys med ytterligare 1 års uppföljning visade Dacogens effekt på den totala överlevnaden en klinisk förbättring jämfört med TC-armen (7,7 månader mot respektive 5,0 månader, hazard ratio = 0,82, 95 % CI: 0,68; 0,99, nominellt p-värde = 0,0373, Figur 2).

Figur 2. Analys av mogna data för total överlevnad (intent-to-treat population)



Baserat på den initiala analysen i intent-to-treat populationen erhölls en statistisk signifikant skillnad i andelen kompletta remissioner (CR + CRp) till fördel för individerna i Dacogen-armen, 17,8 % (43/242) jämfört med TC-armen, 7,8 % (19/243); skillnad mellan behandlingarna 9,9 % (95 % CI: 4,07; 15,83), p = 0,0011. Mediantiden till bästa svar och medianlängden av bäst svar hos patienter som fick en CR eller CRp var 4,3 månader respektive 8,3 månader. Progressionsfri överlevnad var signifikant längre för individer i Dacogen-armen, 3,7 månader (95 % CI: 2,7; 4,6) jämfört med individer i TC-armen, 2,1 månader (95 % CI: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (95 % CI: 0,62; 0,91), p = 0,0031. Dessa resultat liksom andra endpoints visas i Tabell 2.

Tabell 2: Andra effektendpoints för studie DACO-016 (ITT-population)

Resultat	Dacogen n = 242	TC (kombinerad grupp) n = 243	p-värde
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 = komplett remission; CRp = komplett remission med inkomplett trombocytnormalisering, EFS = incidentfri överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, OR = odds ratio, HR = hazard ratio
- = kan inte utvärderas
[a] Rapporterad som median månader
[b] 95 % konfidensintervall

Andelen total överlevnad och komplett remission hos förhandsbestämda sjukdomsrelaterade undergrupper (t.ex. cytogenetisk risk, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-gradering, ålder, typ av AML och antalet benmärgsblaster vid baseline) var överensstämmande med resultaten för hela studiepopulationen.

De försökspersoner som behandlades med Dacogen (11 %, 24/223) upplevde försämring av hyperglykemin jämfört med försökspersoner i TC-armen (6 %, 13/212).

Användning av Dacogen som initial terapi undersöktes också i en öppen, enarmad, fas-II studie (DACO-017) hos 55 patienter > 60 år med AML enligt WHO-klassificeringen. Den primära endpointen var andelen komplett remission (CR) som utvärderades av oberoende experter. Studiens sekundära endpoint var total överlevnad. Dacogen administrerades som en 1-timmes intravenös infusion med dosen 20 mg/m^2 en gång dagligen i 5 konsekutiva dagar upprepat var 4:e vecka. I intent-to-treat-analysen observerades en CR-andel på 23,6 % (95 % CI: 13,2; 37) hos 13/55 individer behandlade med Dacogen. Mediantiden till CR var 4,1 månader och medianlängden av CR var 18,2 månader. Total medianöverlevnad i intent-to-treat populationen var 7,6 månader (95 % CI: 5,7, 11,5).

Effekt och säkerhet av Dacogen hos patienter med akut promyelocytisk leukemi eller CNS-leukemi har inte utvärderats.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Dacogen för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för akut myeloisk leukemi (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De populationsfarmakokinetiska (PK) parametrarna för decitabin sammanställdes från 3 kliniska studier med 45 patienter med AML eller myelodysplastiskt syndrom (MDS) vilka använde 5-dagars regimen. I varje studie utvärderades PK för decitabin vid den femte dagen av den första behandlingscykeln.

Distribution
Farmakokinetiken för decitabin efter intravenös administrering som en 1-timmes infusion beskrivs med en linjär tvåkompartment modell karakteriserad av en snabb eliminering av läkemedlet från centralt kompartment och en relativt långsam distribution från perifert kompartment. De farmakokinetiska parametrarna för deciatbin för en typisk patient (vikt 70 kg/1,73 m^2 kroppsyta) anges i Tabell 3 nedan.

Tabell 3: Summering av populations PK analys för en typisk patient som får dagliga 1-timmes infusioner av Dacogen 20 mg/m2 under 5 dagar var 4:e vecka

Parameter [a]	Förutsägbart värde	95 % CI
C_{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC_{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
$t_{1/2}$ (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd_{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

[a] Den totala dosen per cykel var 100 mg/m^2

Decitabin uppvisar linjär PK och efter intravenös infusion uppnås steady-state koncentrationer inom 0,5 timme. Baserat på modellsimulering var PK-parametrarna oberoende av tiden (d.v.s ändrades inte från cykel till cykel) och ingen ackumulering observerades med denna dosregim. Plasmaproteinbindningen hos decitabin är försumbar (< 1 %). Vd_{ss} för decitabin hos cancerpatienter är stor vilket indikerar att läkemedlet distribueras till perifera vävnader. Det fanns inga tecken på koppling till ålder, kreatininclearance, totalt bilirubin eller sjukdom.

Metabolism
Intracellulärt aktiveras decitabin genom sekventiell fosforylering via fosfokinasktiviteter till motsvarande trifosfat som sedan inkorporeras genom DNA-polymeras. *In vitro* metabolismdata och resultat från den humana massbalansstudien indikerade att cytokrom P450-systemet inte är involverat i metabolismen av decitabin. Den primära metabolismvägen är sannolikt deaminering via cytidindeaminas i levern, njurarna, tarmväggen och blodet. Resultat från massbalansstudien visade att oförändrat decitabin i plasma svarade för cirka 2,4 % av total radioaktivitet i plasma. De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna tros inte vara farmakologiskt aktiva. Närvaron av dessa metaboliter i urinen tillsammans med högt totalt kroppsclearance och låg urinutsöndring av oförändrat läkemedel (~ 4 % av dosen) indikerar att decitabin huvudsakligen metaboliseras *in vivo*. *In vitro*-studier visar att decitabin inte hämmar eller inducerar CYP 450-enzymer upp till mer än 20 gånger den terapeutiska maximala observerade plasmakoncentrationen (C_{max}). Däför är inte CYP-medierade metaboliska läkemedelsinteraktioner att förvänta och det är osannolikt att decitabin interagerar med medel som metaboliseras via dessa vägar. Dessutom visar *in vitro* data att decitabin är ett svagt P-gp-substrat.

Eliminering
Plasmaclearance efter intravenös administrering hos patienter med cancer var i medeltal > 200 l/h med måttlig variabilitet mellan individer (variationskoefficienten [CV] var cirka 50 %). Utsöndring av oförändrat läkemedel verkar bara spela en mindre roll vid elimineringen av decitabin.

Resultat från en massbalansstudie med radioaktivt ^{14}C-decitabin hos cancerpatienter visade att 90 % av den administrerade dosen av decitabin (4 % oförändrat läkemedel) utsöndras i urinen.

Ytterligare information för speciella populationer
Effekterna av njurfunktions- eller leverfunktionsnedsättning, kön, ålder eller ras på farmakokinetiken för decitabin har inte formellt studerats. Information om speciella populationer erhölls från farmakokinetiska data från de 3 ovan beskrivna studierna och från en fas-1 studie med MDS patienter (N = 14; 15 mg/m^2 x 3 timmar, var 8:e timme i 3 dagar).

Äldre
Populationsfarmakokinetisk analys visade att farmakokinetiken för decitabin är oberoende av ålder (studerat intervall 40 till 87 år; median 70 år).

Kön
Populationsfarmakokinetisk analys av decitabin visade inte någon klinisk relevant skillnad mellan män och kvinnor.

Ras
De flesta av patienterna som studerats var kaukasier. Den populationsfarmakokinetiska analysen av decitabin indikerade emellertid att ras inte hade någon märkbar effekt på exponeringen för decitabin.

Nedsatt leverfunktion
PK för decitabin har inte formellt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Resultat från en massbalansstudie och ovan nämnda *in vitro* tester indikerade att CYP-enzymer osannolikt är involverade i metabolismen av decitabin. Begränsade data från den populationsfarmakokinetiska analysen indikerade dessutom att PK- parametrarna inte i någon betydande grad påverkas av total bilirubinkoncentration trots ett brett spann av totala bilirubinnivåer. Sålunda påverkas sannolikt inte decitabin exponeringen hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
PK för decitabin har inte formellt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den populationsfarmakokinetiska analysen av begränsade data för decitabin indikerade att PK-parametrarna inte påverkas i någon betydande grad av normaliserat kreatininclearance, en indikator för njurfunktionen. Sålunda påverkas sannolikt inte decitabin exponeringen hos patienter med nedsatt njufunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Formella karcinogenicitetsstudier med decitabin har inte utförts. Bevis från litteraturen tyder på att decitabin har en karciongen potential. Tillgängliga data från *in vitro* och *in vivo* studier ger tillräckliga bevis på att decitabin har en cytotoxisk potential. Litteraturdata tyder också på att decitabin har biverkningar på alla delar av reproduktionscykeln, inklusive fertilitet, embryo-fosterutveckling och postnatal utveckling. Toxikologiska studier med flera cykler och upprepad dosering i råtta och kanin indikerade att den primära toxiciteten var benmärgshämning, inklusive effekter på benmärgen, som var reversibel vid avslutande av behandlingen. Även toxicitet i magtarmkanalen observerades och hos hanar testikelatrofi som inte gick tillbaks under de schemalagda perioderna för återhämtning. Administrering av decitabin till neonatala/juvenila råttor visade en jämförbar allmän toxicitetsprofil som för den hos äldre råttor. Utvecklingen av neurobeteende och fortplantningsförmågan var opåverkade när neonatala/juvenila råttor behandlades i dosnivåer som inducerar myelosuppression. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kaliumdivätefosfat (E340)
Natriumhydroxid (E524)
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning
3 år.

Beredd och spädd lösning
Inom 15 minuter efter beredning skall koncentratet (i 10 ml sterilt vatten för injektionsvätskor) spädas ytterligare med kall (2°C - 8°C) infusionsvätska. Denna beredda utspädda lösning för intravenös infusion kan förvaras vid 2°C - 8°C i upp till högst 3 timmar följt av upp till 1 timme vid rumstemperatur (20°C- 25°C) före administrering.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas inom den ovan rekommenderade tidsramen. Det är användarens ansvar att följa rekommenderad förvaringstid och betingelser och försäkra sig att beredningen har skett under aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös 20 ml injektionsflaska av typ 1 glas, förseglad med en bromobutylgummipropp och en aluminiumförsegling med en flip-off-förslutning av plast, innehållande 50 mg decitabin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendation for säker hantering
Hudkontakt med lösningen bör undvikas och skyddshandskar skall användas. Standardrutiner för hantering av cytostatika skall tillämpas.

Beredningsanvisning
Pulvret skall beredas aseptiskt med 10 ml vatten för injektionsvätskor. Efter beredning innehåller varje ml cirka 5 mg decitabin med pH 6,7 till 7,3. Inom 15 minuter efter beredning skall lösningen spädas ytterligare med kall infusionsvätska [natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 5 % injektionsvätska, lösning] till en slutgiltig koncentration av 0,1 till 1,0 mg/ml. För hållbarhet och försiktighetsåtgärder vid lagring efter beredning, se avsnitt 6.3.

Dacogen bör inte infunderas genom samma intravenösa tillförsel/slang som andra läkemedel.

Destruktion
Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/792/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacogen 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
decitabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg decitabin.
Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 5 mg decitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: kaliumdivätefostat (E340), natriumhydroxid (E524) och saltsyra
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångbruk.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras vid högst 25°C.

Läs bipacksedeln för hållbarhet av produkten efter beredning och spädning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/792/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dacogen 50 mg pulver till infusionsvätska
decitabin
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg

6. ÖVRIGT

Cytotoxiskt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Dacogen 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
decitabin

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dacogen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Dacogen
3. Hur du använder Dacogen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dacogen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dacogen är och vad det används för

Vad Dacogen är
Dacogen innehåller den aktiva substansen ’decitabin’. Det är ett läkemedel mot cancer.

Vad Dacogen används för
Dacogen används för att behandla en typ av cancer som kallas ’akut myeloisk leukemi’ eller ’AML’. Det är en typ av cancer som påverkar dina blodceller. Du kommer att få Dacogen först när du fått diagnosen AML. Det används endast hos vuxna.

Hur Dacogen verkar
Dacogen verkar genom att hindra cancerceller från att växa. Det dödar också cancerceller.

Tala med din läkare eller sjuksköterska om du har några frågor om hur Dacogen verkar eller varför detta läkemedel har ordinerats åt dig.

2. Vad du behöver veta innan du använder Dacogen

Använd inte Dacogen:
- om du är allergisk mot decitabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

Om du inte är säker om något av ovanstående gäller dig, prata med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dacogen.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dacogen om du har
- lågt antal blodplättar, röda blodkroppar eller vita blodkroppar.
- en infektion.
- en leversjukdom.

- en allvarlig njursjukdom.
- en hjärtsjukdom.

Om du inte är säker om något av ovanstående gäller dig, prata med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dacogen.

Barn och ungdomar
Dacogen ska inte användas av barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Dacogen
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria läkemedel och naturläkemedel. Detta beror på att Dacogen kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur Dacogen fungerar.

Prover eller kontroller
Du kommer att ta blodprover innan din behandling med Dacogen börjar och i början av varje behandlingscykel. Dessa prover är för att kontrollera att:
- du har tillräckligt antal blodkroppar och
- din lever och dina njurar fungerar som de ska.

Graviditet och amning
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan var gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Du ska inte använda Dacogen om du är gravid eftersom det kan skada ditt barn. Tala genast om för din läkare om du blir gravid under behandling med Dacogen.
- Amma inte när du använder Dacogen eftersom det inte är känt om detta läkemedel passerar över till modersmjölken.

Manlig och kvinnlig fertilitet och födelsekontroll
- Män ska inte göra en kvinna gravid medan de använder Dacogen.
- Män ska använda effektiva preventivmedel under behandling och upp till 3 månader efter avslutad behandling.
- Tala med din läkare om du vill lagra din sperma innan behandlingen börjar.
- Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling. Det är inte känt när det är säkert för kvinnor att bli gravida after avslutad behandling.
- Tala med din läkare om du önskar frysa ner dina ägg innan behandlingen börjar.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig trött eller matt då du använder Dacogen. Om detta händer, kör inte bil eller använd inte maskiner.

Dacogen innehåller kalium och natrium
- Detta läkemedel innehåller 0,5 mmol kalium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel 1-10 mmol kalium per dos, beroende på vilken infusionsvätska som använts för spädning. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.
- Detta läkemedel innehåller 0,29 mmol natrium per injektionsflaska. Efter beredning och spädning av lösningen för intravenös infusion innehåller detta läkemedel 0,6-6 mmol natrium per dos, beroende på vilken infusionsvätska som använts för spädning. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Dacogen

Dacogen kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som är utbildad i att ge denna typ av läkemedel.

Hur mycket som ska ges

- Din läkare kommer att bestämma din dos av Dacogen. Detta bestäms av din längd och vikt (kroppsyta).
- Dosen är 20 mg/m^2 kroppsyta.
- Du kommer att få Dacogen varje dag i 5 dagar. Därefter 3 veckor utan läkemedlet. Detta kallas för en ”behandlingscykel”, och det upprepas var 4:e vecka.
- Du kommer vanligtvis att få minst 4 behandlingscykler.

Din läkare kan senarelägga din behandling och ändra antalet cykler beroende på hur du svarar på behandlingen.

Hur Dacogen ges

Lösningen ges i en ven (som en infusion). Detta kommer att ta en timme.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel.

Tala omedelbart med din läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande allvarliga biverkningar

- Feber: detta kan vara ett tecken på infektion orsakad av ett lågt antal vita blodkroppar (mycket vanligt).
- Bröstsmärta eller andnöd (med eller utan feber eller hosta): detta kan vara tecken på en infektion i lungan som kallas lunginflammation (mycket vanligt).
- Blödning: inklusive blod i avföringen. Detta kan vara tecken på blödning i magen eller tarmen (vanligt).
- Blödning inuti huvudet: symtom på detta kan vara problem med att röra sig, prata eller förstå eller att se, plötslig svår huvudvärk, krampanfall, domningar eller svaghet i någon del av kroppen (vanligt).
- Svårigheter att andas, svullna läppar, klåda eller utslag. Detta kan vara en allergisk (överkänslighets) reaktion (vanligt).

Tala genast om för din läkare eller sjuksköterska om du märker någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Andra biverkningar med Dacogen omfattar

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare)

- urinvägsinfektion
- annan infektion i någon del av kroppen orsakad av bakterier, virus eller svamp
- blödning eller lätt att få blåmärken - detta kan vara tecken på ett minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- trötthet eller blekhet - detta kan vara tecken på ett minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- huvudvärk
- näsblod
- diarré
- kräkningar
- illamående
- feber

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 användare)
- en infektion i blodet orsakad av bakterier - detta kan vara tecken på ett lågt antal vita blodkroppar
- öm eller rinnande näsa, ömma bihålor
- munsår eller sår på tungan

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare)
- minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och plättar (pancytopeni)
- röda, upphöjda smärtsamma fläckar på huden, feber, ökat antal vita blodkroppar - detta kan vara tecken på ”akut febril neutrofil dermatos” eller ”Sweets syndrom”

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- inflammation i tarmen (enterokolit, kolit och caecuminflammation) med symtom som magsmärta, uppsvälldhet eller diarré. Enterokolit kan leda till blodförgiftning och kan vara förenat med dödsfall.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dacogen ska förvaras

- Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal ansvarar för att förvara Dacogen.
- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25°C.
- Efter beredning måste koncentratet spädas ytterligare inom 15 minuter med kall infusionsvätska. Denna beredda utspädda lösning för intravenös infusion kan förvaras i kylskåp vid 2 °C-8 °C i upp till högst 3 timmar följt av upp till 1 timme i rumstemperatur (20°C- 25°C) före administrering.
- Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal ansvarar för att ej använt Dacogen kasseras på rätt sätt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är decitabin. Varje injektionsflaska med pulver innehåller 50 mg decitabin. Efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje ml av koncentratet 5 mg decitabin.
- Övriga innehållsämnen är kaliumdivätefosfat (E340), natriumhydroxid (E524) och saltsyra (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Dacogen är ett vitt till nästan vitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det tillhandahålls i en 20 ml injektionsflaska av glas innehållande 50 mg decitabin. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

Tillverkare
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1. BEREDNING

Hudkontakt med lösningen bör undvikas och skyddshandskar skall användas. Standardrutiner för hantering av cytostatika skall fastställas.

Pulvret skall beredas aseptiskt med 10 ml vatten för injektionsvätskor. Efter beredning innehåller varje ml cirka 5 mg decitabin med pH 6,7 till 7,3. Inom 15 minuter efter beredning skall lösningen spädas ytterligare med kall (2°C - 8°C) infusionsvätska (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 5 % injektionsvätska, lösning) till en slutgiltig koncentration av 0,1 till 1,0 mg/ml. För hållbarhet och försiktighetsåtgärder vid förvaring efter beredning, se avsnitt 5 i bipacksedeln.

2. ADMINISTRERING

Infundera den beredda lösningen intravenöst under 1 timme.

3. AVFALLSHANTERING

En injektionsflaska är endast för engångsbruk och eventuell återstående lösning skall kasseras.
Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.