

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dacogen 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de décitabine.

Après reconstitution dans 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml de solution à diluer contient 5 mg de décitabine.

Excipients à effet notoire : Chaque flacon contient 0,29 mmol de sodium (E524).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre lyophilisée blanche à presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, *de novo* ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'administration de Dacogen doit être instaurée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques.

Posologie

Lors d'un cycle de traitement, Dacogen est administré à la dose de 20 mg/m² de surface corporelle par perfusion intraveineuse d'1 heure répétée quotidiennement pendant 5 jours consécutifs (c'est-à-dire, un total de 5 doses par cycle de traitement). La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 20 mg/m² et la dose totale par cycle de traitement ne doit pas excéder 100 mg/m². En cas d'oubli d'une dose, le traitement devra être repris dès que possible. Le cycle doit être répété toutes les 4 semaines en fonction de la réponse clinique du patient et de la toxicité observée. Il est recommandé que les patients soient traités par un minimum de 4 cycles ; toutefois, l'obtention d'une rémission complète ou partielle peut prendre plus de 4 cycles. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le patient montre une réponse, un bénéfice ou présente une maladie stable, c'est-à-dire sans progression manifeste.

Si après 4 cycles, les valeurs hématologiques du patient (telles que numération plaquettaire ou numération des polynucléaires neutrophiles), ne sont pas revenues aux valeurs avant traitement ou si la maladie progresse (augmentation du nombre de blastes périphériques ou augmentation du nombre de blastes dans la moelle osseuse), le patient peut être considéré comme étant non-répondeur et d'autres options thérapeutiques alternatives à Dacogen devront être envisagées.

Une prémédication pour prévenir les nausées et les vomissements n'est pas recommandée de manière systématique mais peut être administrée si besoin.

Prise en charge de la myélosuppression et des complications associées

La myélosuppression et les événements indésirables liés à la myélosuppression (thrombopénie, anémie, neutropénie, et neutropénie fébrile) sont fréquents chez les patients atteints de LAM, traités ou non. Les complications de la myélosuppression incluent infections et saignements. Le médecin traitant pourra décider de retarder le traitement si le patient présente des complications liées à une myélosuppression, telles que celles décrites ci-après :

- Neutropénie fébrile (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et numération des polynucléaires neutrophiles $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infection virale, bactérienne ou fongique active (c'est-à-dire, nécessitant des anti-infectieux intraveineux ou un traitement symptomatique important)
- Hémorragie (gastro-intestinale, génito-urinaire, pulmonaire avec un nombre de plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{L}$ ou toute hémorragie du système nerveux central)

Le traitement par Dacogen pourra être repris une fois que ces affections se seront améliorées ou auront été stabilisées par un traitement adéquat (traitement anti-infectieux, transfusions, ou facteurs de croissance).

Dans les études cliniques, approximativement un tiers des patients ayant reçu Dacogen ont nécessité un report de dose. Une diminution de la dose n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Dacogen ne doit pas être utilisé chez les enfants atteints de LAM âgés de moins de 18 ans, car son efficacité n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants hépatiques. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Si la fonction hépatique s'aggrave, les patients devront être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants rénaux. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évalué (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Dacogen est administré par perfusion intraveineuse. Un cathéter veineux central n'est pas requis. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la décitabine ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

La myélosuppression et ses complications, incluant infections et saignements, survenant chez les patients atteints de LAM peuvent être exacerbées par le traitement par Dacogen. Par conséquent, les patients présentent un risque accru d'infections sévères (infection d'origine bactérienne, fongique ou virale), avec une évolution potentiellement fatale (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme d'infection et être traités rapidement.

Dans les études cliniques, la majorité des patients avait une myélosuppression de Grade 3/4 à l'inclusion. Chez les patients avec des anomalies de Grade 2 à l'inclusion, une aggravation de la

myélosuppression a été observée chez la plupart des patients et plus fréquemment que chez les patients ayant des anomalies de Grade 1 ou 0 à l'inclusion.

La myélosuppression provoquée par Dacogen est réversible. Une numération de la formule sanguine et des plaquettes doit être régulièrement effectuée, en fonction de l'état clinique et avant chaque cycle de traitement. En présence d'une myélosuppression ou de ses complications, le traitement par Dacogen pourra être interrompu et/ou des mesures symptomatiques mises en place (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (PI) (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. Une évaluation attentive des patients présentant une apparition aiguë ou une dégradation inexpliquée des symptômes pulmonaires doit être effectuée afin d'exclure une PI. Si la PI est confirmée, un traitement approprié doit être initié (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

L'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été établie. La prudence est recommandée lors de l'administration de Dacogen à des patients ayant une insuffisance hépatique et à des patients développant des signes ou symptômes d'insuffisance hépatique. Un examen de la fonction hépatique doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement, et si besoin selon la clinique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée. La prudence est recommandée lors de l'administration de Dacogen à des patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min). Un examen de la fonction rénale doit être réalisé avant l'initiation du traitement et avant chaque cycle de traitement, et si besoin selon la clinique (voir rubrique 4.2).

Maladie cardiaque

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie cardiaque cliniquement instable ont été exclus des essais cliniques et par conséquent, la sécurité et l'efficacité de Dacogen chez ces patients n'ont pas été établies. Des cas de cardiomyopathie avec décompensation cardiaque, parfois réversible après l'arrêt du traitement, une réduction de la dose ou un traitement correctif, ont été signalés après la commercialisation. Les patients, en particulier ceux ayant des antécédents de maladie cardiaque, doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine. Le syndrome de différenciation peut être mortel (voir rubrique 4.8). Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. L'arrêt temporaire de Dacogen doit être envisagé jusqu'à disparition des symptômes et, s'il est repris, la prudence est recommandée.

Excipients

Ce médicament contient 0,5 mmol de potassium par flacon. Après reconstitution et dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, soit quasiment pas de potassium.

Ce médicament contient 0,29 mmol (6,67 mg) de sodium par flacon. Après reconstitution et dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient (en fonction du liquide de perfusion utilisé pour la dilution) entre 13,8 mg et 138 mg (0,6 et 6 mmol) de sodium par dose, ce qui représente 0,7 à 7 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction clinique médicamenteuse n'a été réalisée avec la décitabine.

Il existe une interaction médicamenteuse potentielle avec d'autres agents également activés par phosphorylation séquentielle (via les activités de phosphokinases intracellulaires) et/ou métabolisés par les enzymes impliquées dans l'inactivation de la décitabine (telles que la cytidine désaminase). Par conséquent, la prudence est recommandée si ces substances actives sont associées à la décitabine.

Impact des médicaments co-administrés sur la décitabine

Des interactions métaboliques liées au cytochrome (CYP) 450 ne sont pas attendues car le métabolisme de la décitabine n'est pas médié par ce système mais par une désamination oxydative.

Impact de la décitabine sur les médicaments co-administrés

En raison de sa faible liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques (< 1%), il est peu probable que la décitabine déplace les médicaments co-administrés de leur liaison aux protéines plasmatiques. La décitabine s'est montrée être *in vitro* un faible inhibiteur du transport par la P-gp ; par conséquent, il n'est pas non plus attendu que la décitabine affecte le transport par la P-gp des médicaments co-administrés (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel effet génotoxique (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et éviter de devenir enceinte lorsqu'elles sont traitées par Dacogen et pendant 6 mois après arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et ne doivent pas concevoir d'enfant lors du traitement par Dacogen, et dans les 3 mois suivant la fin du traitement (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de la décitabine avec les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudiée.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Dacogen chez les femmes enceintes. Des études ont mis en évidence que la décitabine est tératogène chez les rats et les souris (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu. Sur la base des résultats des études animales et de son mécanisme d'action, Dacogen ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Un test de grossesse doit être réalisé chez toutes les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement. Si Dacogen est utilisé pendant la grossesse, ou si une patiente devient enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, la patiente devra être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la décitabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Dacogen est contre-indiqué pendant l'allaitement ; par conséquent, si un traitement par ce médicament est requis, l'allaitement devra être interrompu (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Aucune donnée chez l'Homme concernant l'effet de la décitabine sur la fécondité n'est disponible. Dans les études non cliniques chez l'animal, la décitabine altère la fécondité des mâles et est mutagène. En raison d'une possible infertilité comme conséquence d'un traitement par Dacogen, les hommes doivent se renseigner sur la conservation de leur sperme et les femmes en âge de procréer doivent se renseigner sur la cryoconservation de leurs ovocytes avant toute initiation du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dacogen a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils peuvent avoir des effets indésirables tels qu'une anémie

pendant le traitement. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 35\%$) rapportés sont : pyrexie, anémie et thrombopénie.

Les effets indésirables de Grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont inclus : pneumonie, thrombopénie, neutropénie, neutropénie fébrile et anémie.

Dans les études cliniques, 30% des patients traités par Dacogen et 25% des patients traités dans le bras comparateur ont eu des effets indésirables avec une issue fatale pendant le traitement ou dans les 30 jours après la dernière dose de médicament expérimental.

Dans le bras Dacogen, il y avait une plus grande incidence d'arrêt de traitement lié à des effets indésirables chez les femmes que chez les hommes (43% versus 32%).

Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez 293 patients atteints de LAM traités par Dacogen sont résumés dans le Tableau 1. Le tableau ci-après reflète les données issues des études cliniques conduites dans les LAM et de l'expérience après commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables identifiés avec Dacogen

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence (tous grades)	Effet indésirable	Fréquence	
			Tous grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)
Infections et infestations	Très fréquent	pneumonie*	24	20
		infection des voies urinaires*	15	7
		toutes autres infections (virale, bactérienne, fongique)*, b, c, d	63	39
	Fréquent	choc septique*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusite	3	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Indéterminée	syndrome de différenciation	Indéterminée	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	neutropénie fébrile*	34	32
		neutropénie*	32	30
		thrombopénie*, c	41	38
		anémie	38	31
		leucopénie	20	18
	Peu fréquent	pancytopénie*	< 1	< 1
Affections du système immunitaire	Fréquent	hypersensibilité incluant réaction anaphylactique ^f	1	< 1

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	hyperglycémie	13	3
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalée	16	1
Affections cardiaques	Peu fréquent	cardiomyopathie	< 1	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	épistaxis	14	2
	Indéterminée	Pneumopathie interstitielle	Indéterminée	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhées	31	2
		vomissements	18	1
		nausées	33	< 1
	Fréquent	stomatite	7	1
Indéterminée	entérocologie, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum*	Indéterminée	Indéterminée	
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	fonction hépatique anormale	11	3
	Fréquent	hyperbilirubinémie ^g	5	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)	< 1	NA
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	pyrexie	48	9

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events".

^b Excluant pneumonie, infection des voies urinaires, sepsis, choc septique et sinusite.

^c Les « autres infections » les plus fréquemment rapportées dans l'étude DACO-016 étaient : herpès buccal, candidose orale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, cellulite, bronchite, rhinopharyngite.

^d Incluant entérocologie infectieuse

^e Incluant hémorragie associée à une thrombopénie, y compris des cas d'issue fatale.

^f Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde.

^g Dans les études cliniques conduites dans les LAM et dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), l'hyperbilirubinémie a été rapportée à une fréquence de 11% pour tous les grades et de 2% pour les grades 3-4.

* Inclut les événements avec une issue fatale.

NA = Non applicable

Description d'effets indésirables particuliers

Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés associés à un traitement par Dacogen ont inclus : neutropénie fébrile, thrombopénie, neutropénie, anémie et leucopénie.

Des effets indésirables graves liés à un saignement, dont certains ont conduit à un décès, tels qu'hémorragie du système nerveux central (SNC) (2%) et hémorragie gastro-intestinale (GI) (2%), dans un contexte de thrombopénie sévère, ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Les effets indésirables hématologiques doivent être pris en charge par une surveillance systématique de la numération de la formule sanguine et une administration précoce de traitements symptomatiques au besoin. Les traitements symptomatiques incluent, administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (par ex. G-CSF) pour une neutropénie et des transfusions pour une anémie ou une thrombopénie conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration de la décitabine doit être retardée, voir rubrique 4.2.

Effets indésirables de type infections et infestations

Des effets indésirables graves liés à une infection, d'évolution potentiellement fatale, tels que choc septique, sepsis, pneumonie et autres infections (virale, bactérienne et fongique) ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Affections gastro-intestinales

Des cas d'entérocolite, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum, ont été rapportés pendant le traitement par la décitabine. L'entérocolite peut conduire à des complications septiques et peut être associée à une issue fatale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de la décitabine. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal. Le syndrome de différenciation peut se produire avec ou sans leucocytose concomitante. Un syndrome de fuite capillaire et une coagulopathie peuvent également se produire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques s'appuie sur les données limitées de sécurité issues d'une étude de phase I/II visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de Dacogen chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 14 ans) atteints de LAM en rechute ou réfractaire (n = 17) (voir rubrique 5.1). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé dans cette étude pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience réelle d'un surdosage chez l'Homme ni d'antidote spécifique. Cependant, les données des premières études cliniques publiées dans la littérature, à des doses plus de 20 fois supérieures à la dose thérapeutique actuelle, ont rapporté une myélosuppression augmentée, incluant neutropénie et thrombopénie prolongées. Il est probable que la toxicité se manifeste par des exacerbations des effets indésirables, principalement de la myélosuppression. Le traitement du surdosage doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine;
Code ATC : L01BC08

Mécanisme d'action

La décitabine (5-aza-2'-désoxycytidine) est un analogue du désoxynucléotide cytidine qui, à faibles doses, inhibe sélectivement les méthyltransférases de l'ADN, entraînant une hypométhylation du promoteur du gène qui peut résulter en une réactivation des gènes suppresseurs de tumeur, une induction de la différenciation cellulaire ou une sénescence cellulaire suivie d'une mort cellulaire programmée.

Expérience clinique

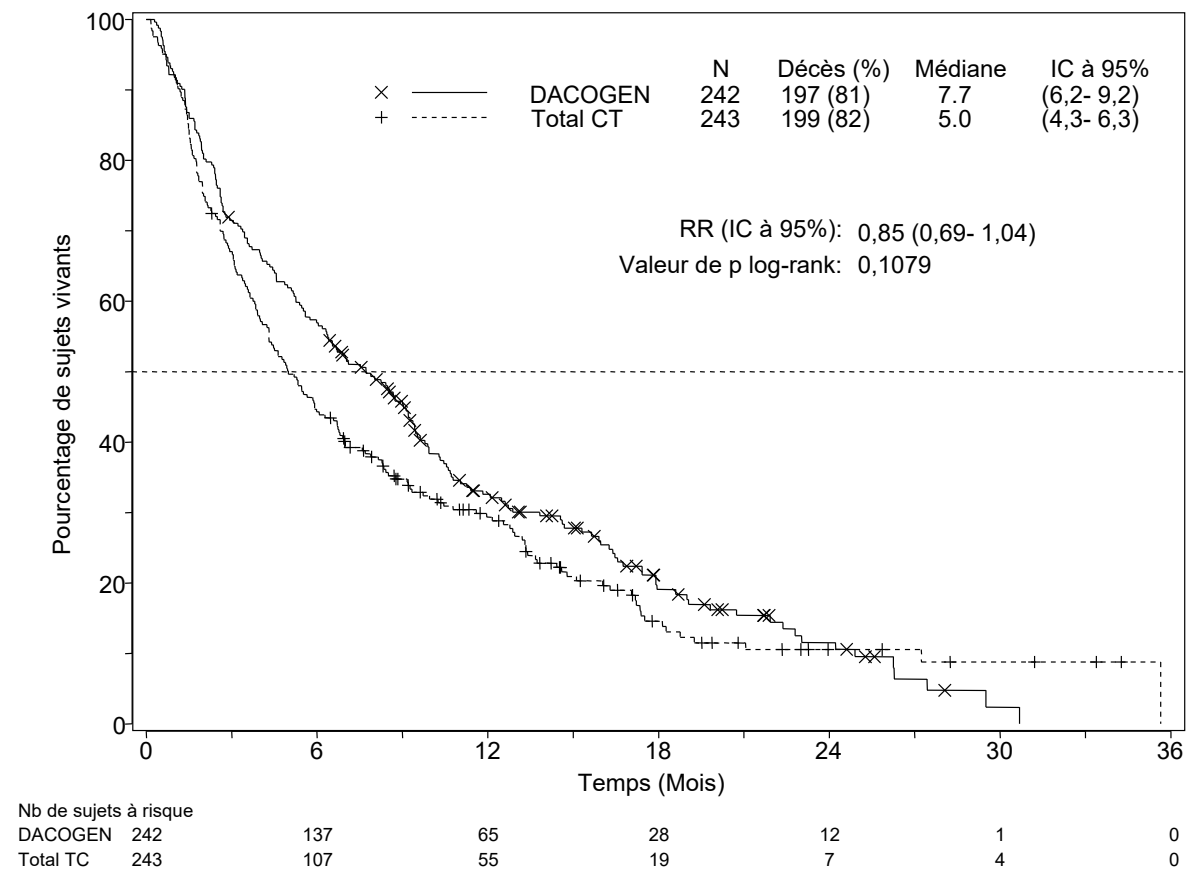
L'utilisation de Dacogen a été étudiée dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique de Phase III (DACO-016) chez des sujets atteints d'une LAM selon la classification de l'OMS, nouvellement diagnostiquée, *de novo* ou secondaire. Dacogen (n = 242) a été comparé à un choix thérapeutique (CT, n = 243) qui consistait au choix du patient, sur les conseils du médecin, entre des soins palliatifs seuls (n = 28 ; 11,5%) ou 20 mg/m² de cytarabine par voie sous-cutanée, une fois par jour, pendant 10 jours consécutifs répétés toutes les 4 semaines (n = 215 ; 88,5%). Dacogen était administré par perfusion intraveineuse d'1 heure à la dose de 20 mg/m², une fois par jour, pendant 5 jours consécutifs répétés toutes les 4 semaines.

Les sujets qui étaient considérés comme candidats à une chimiothérapie d'induction standard n'ont pas été inclus dans l'étude, comme le montre les caractéristiques d'inclusion suivantes. L'âge médian de la population en intention de traiter (ITT) était de 73 ans (intervalle de 64 à 91 ans). Trente-six pour cent des sujets présentaient un profil cytogénétique de mauvais pronostic à l'inclusion. Les sujets restants présentaient un profil cytogénétique de pronostic intermédiaire. Les patients ayant un profil cytogénétique de bon pronostic n'ont pas été inclus dans l'étude. Vingt-cinq pourcent des sujets avaient un indice de performance ECOG \geq 2. Quatre-vingt un pourcent des sujets avaient des comorbidités significatives (telles que infection, insuffisance cardiaque, insuffisance pulmonaire). Le nombre de patients traités avec Dacogen par groupe ethnique était de 209 pour les blancs (86,4%) et 33 pour les asiatiques (13,6%).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale. Le critère d'évaluation secondaire était le taux de rémission complète évalué par une revue d'experts indépendants. La survie sans progression et la survie sans événement étaient des critères d'évaluation tertiaires.

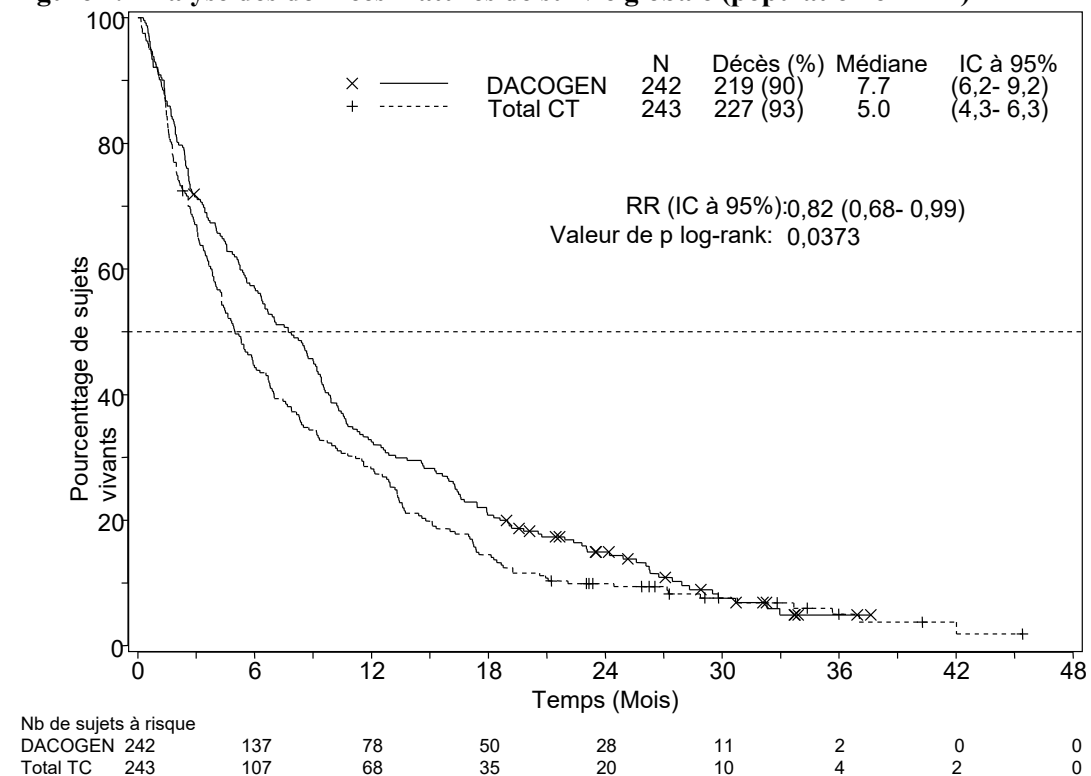
La survie globale médiane dans la population en ITT était de 7,7 mois pour les sujets traités par Dacogen comparé à 5,0 mois pour les sujets du bras CT (risque relatif : 0,85 ; IC à 95% : 0,69 - 1,04 ; p = 0,1079). La différence n'a pas atteint de significativité statistique, toutefois, il y avait une tendance à l'amélioration de la survie avec une réduction de 15% du risque de mortalité chez les sujets du bras Dacogen (Figure 1). Après censure de l'impact des traitements ultérieurs ayant pu modifier la maladie (à savoir, une chimiothérapie d'induction ou un agent hypométhylant) l'analyse de la survie globale a montré une réduction de 20% du risque de mortalité chez les sujets du bras Dacogen [RR = 0,80 (IC à 95% : 0,64 - 0,99) ; valeur de p = 0,0437].

Figure 1. Survie globale (population en ITT)



Lors d'une analyse avec 1 année supplémentaire de données matures de survie, l'effet de Dacogen sur la survie globale a démontré une amélioration clinique comparé au bras CT (7,7 mois vs 5,0 mois respectivement, risque relatif = 0,82 ; IC à 95% : 0,68 - 0,99, valeur nominale de p = 0,0373 ; Figure 2).

Figure 2. Analyse des données matures de survie globale (population en ITT)



Sur la base de l'analyse initiale de la population en ITT, une différence statistiquement significative du taux de rémission complète (RC + RCp) a été obtenue en faveur des sujets du bras Dacogen, 17,8% (43/242) comparé au bras CT, 7,8% (19/243) ; différence entre les traitements de 9,9% (IC à 95% : 4,07 - 15,83); p = 0,0011. Le délai médian pour obtenir la meilleure réponse et la durée médiane de la meilleure réponse chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCp étaient de 4,3 mois et 8,3 mois respectivement. La survie sans progression était significativement plus longue pour les sujets du bras Dacogen, 3,7 mois (IC à 95% : 2,7 - 4,6) comparé aux sujets du bras CT, 2,1 mois (IC à 95% : 1,9 - 3,1) ; risque relatif: 0,75 (IC à 95% : 0,62 - 0,91) ; p = 0,0031. Ces résultats ainsi que les autres critères d'évaluation sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Autres critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude DACO-016 (population ITT)

Résultats	Dacogen n = 242	CT (groupe combiné) n = 243	valeur de p
RC + RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40 - 4,78) ^b		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SSE ^a	3,5 (2,5 - 4,1) ^b	2,1 (1,9 - 2,8) ^b	0,0025
	RR = 0,75 (0,62 - 0,90) ^b		
SSP ^a	3,7 (2,7 - 4,6) ^b	2,1 (1,9 - 3,1) ^b	0,0031
	RR = 0,75 (0,62 - 0,91) ^b		

RC = rémission complète; RCp = rémission complète avec récupération partielle des plaquettes; SSE = survie sans événement; SSP = survie sans progression; OR = odds ratio; RR = risque relatif
- = non évaluable

^a rapportée en nombre médian de mois

^b intervalle de confiance à 95%

La survie globale et les taux de rémission complète dans des sous-groupes pré-spécifiés de maladie (à savoir, pronostic du profil cytogénétique, score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), âge,

type de LAM et numération de blastes dans la moelle osseuse à l'inclusion) étaient cohérents avec les résultats de la population globale de l'étude.

L'utilisation de Dacogen comme traitement initial a également été évaluée dans une étude ouverte, à bras unique, de Phase II (DACO-017) chez 55 sujets de > 60 ans atteints de LAM selon la classification de l'OMS. Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète (RC) évalué par une revue d'experts indépendants. Le critère d'évaluation secondaire de l'étude était la survie globale. Dacogen était administré par perfusion intraveineuse d'1 heure à la dose de 20 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les 4 semaines. Dans l'analyse en ITT, un taux de RC de 23,6% (IC à 95% : 13,2 - 37) a été observé chez 13/55 des sujets traités par Dacogen. Le délai médian pour obtenir une RC était de 4,1 mois, et la durée médiane de la RC était de 18,2 mois. La survie globale médiane de la population en ITT était de 7,6 mois (IC à 95% : 5,7 - 11,5).

L'efficacité et la sécurité de Dacogen n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire ou d'une leucémie du SNC.

Population pédiatrique

Une étude de phase I/II multicentrique, en ouvert a évalué la sécurité et l'efficacité de Dacogen en administration séquentielle avec la cytarabine chez des enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans, atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire. Dix-sept sujets au total ont été inclus dans cette étude et ont reçu Dacogen à 20 mg/m², parmi lesquels 9 sujets ont reçu de la cytarabine à 1 g/m² et 8 sujets ont reçu de la cytarabine administrée à la dose maximale tolérable de 2 g/m². Tous les sujets ont arrêté le traitement expérimental. Les raisons de l'arrêt du traitement comprenaient la progression de la maladie (12 [70,6 %] sujets), les sujets faisant l'objet d'une greffe (3 [17,6 %]), la décision de l'investigateur (1 [5,9 %]) et « autre » (1 [5,9 %]). Les événements indésirables rapportés étaient cohérents avec le profil de sécurité connu de Dacogen chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Sur la base de ces résultats négatifs, Dacogen ne doit pas être utilisé chez les enfants atteints de LAM âgés de moins de 18 ans, car son efficacité n'a pas été établie (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de population de la décitabine ont été poolés à partir de 3 études cliniques conduites chez 45 patients atteints d'une LAM ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ayant reçu le schéma d'administration de 5 jours. Dans chaque étude, la PK de la décitabine a été évaluée au cinquième jour du premier cycle de traitement.

Distribution

La pharmacocinétique de la décitabine après administration intraveineuse par perfusion d'1 heure a été décrite par un modèle linéaire bicompartimental, caractérisé par une élimination rapide du compartiment central et par une distribution relativement lente depuis le compartiment périphérique. Pour un patient typique (poids de 70 kg / surface corporelle de 1,73 m²), les paramètres pharmacocinétiques de la décitabine sont listés dans le Tableau 3 ci-après.

Table 3: Résumé de l'analyse PK de population pour un patient typique recevant des perfusions quotidiennes d'1 heure de Dacogen 20 mg/m² pendant 5 jours toutes les 4 semaines

Paramètre^a	Valeur prédite	IC à 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
ASC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
V _{dss} (L)	116	84,1 – 153
CL (L/h)	298	249 - 359

^a La dose totale par cycle était de 100 mg/m²

La décitabine montre une PK linéaire. Après une perfusion intraveineuse, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans la demi-heure. Sur la base d'un modèle de simulation, les paramètres PK étaient indépendants du temps (c'est-à-dire, qu'ils n'ont pas changé d'un cycle à l'autre) et aucune accumulation n'a été observée avec ce schéma posologique. La liaison de la décitabine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 1%). Le $V_{d_{ss}}$ de la décitabine chez les patients atteints de cancer est grand ce qui indique une distribution dans les tissus périphériques. Il n'y a pas de preuve d'influence de l'âge, de la clairance de la créatinine, de la bilirubine totale, ou de la maladie.

Biotransformation

Dans les cellules, la décitabine est activée par une phosphorylation séquentielle via des activités de phosphokinase en triphosphate correspondant, lequel est ensuite incorporé par l'ADN polymérase. Les données du métabolisme *in vitro* et les résultats de l'étude humaine du bilan de masse ont indiqué que le système du cytochrome P450 n'est pas impliqué dans le métabolisme de la décitabine. La voie principale du métabolisme est probablement une désamination par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, l'épithélium intestinal et le sang. Les résultats de l'étude humaine du bilan de masse ont montré que la décitabine inchangée dans le plasma représentait environ 2,4% de la radioactivité plasmatique totale. Les métabolites circulants majeurs ne sont pas attendus comme étant pharmacologiquement actifs. La présence de ces métabolites dans l'urine ainsi que la clairance corporelle totale élevée et la faible excrétion urinaire de décitabine inchangée ($\approx 4\%$ de la dose) indiquent que la décitabine est sensiblement métabolisée *in vivo*. Les études *in vitro* montrent que la décitabine n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP450, et ce jusqu'à plus de 20 fois la concentration plasmatique thérapeutique maximale (C_{max}) observée. De ce fait, des interactions médicamenteuses métaboliques liées au CYP ne sont pas attendues, et il est peu probable que la décitabine interagisse avec les agents métabolisés par ces voies. En outre, les données *in vitro* montrent que la décitabine est un substrat médiocre de la P-gp.

Élimination

La clairance plasmatique moyenne après administration intraveineuse chez des sujets atteints de cancer était > 200 L/h, avec une variabilité inter-individuelle modérée (coefficient de Variation [CV] d'environ 50%). L'excrétion du médicament inchangé apparaît ne jouer qu'un rôle mineur dans l'élimination de la décitabine.

Les résultats de l'étude du bilan de masse avec la ^{14}C -décitabine radioactive chez des patients atteints de cancer ont montré que 90% de la dose de décitabine administrée (4% sous forme de médicament inchangé) est excrété dans les urines.

Informations supplémentaires sur les populations particulières

Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique, du sexe, de l'âge ou de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la décitabine n'ont pas été formellement étudiés. Les informations concernant les populations particulières proviennent des données pharmacocinétiques des 3 études évoquées ci-dessus, et d'une étude de Phase I conduite chez des sujets atteints de SMD, (N = 14 ; 15 mg/m² x 3 heures répété toutes les 8h x 3 jours).

Sujet âgé

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique de la décitabine n'est pas dépendante de l'âge (intervalle étudié : 40 à 87 ans ; médiane : 70 ans).

Population pédiatrique

L'analyse PK de population de la décitabine a montré qu'après la prise en compte de la masse corporelle, il n'existe pas de différence entre les paramètres PK de la décitabine chez les patients pédiatriques atteints de LAM et ceux des adultes atteints de LAM ou de SMD.

Sexe

L'analyse pharmacocinétique de population de la décitabine n'a pas montré de différence cliniquement significative entre les hommes et les femmes.

Ethnie

La majorité des patients étudiés étaient caucasiens. Toutefois, l'analyse pharmacocinétique de population de la décitabine a indiqué que l'ethnie n'avait pas d'effet apparent sur l'exposition à la décitabine.

Insuffisance hépatique

La PK de la décitabine n'a pas été formellement étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Les résultats d'une étude humaine du bilan de masse et les expériences *in vitro* mentionnés ci-dessus ont indiqué qu'il est peu probable que les enzymes CYP soient impliquées dans le métabolisme de la décitabine. En outre, les données limitées de l'analyse PK de population n'ont indiqué aucune dépendance significative des paramètres PK sur la concentration en bilirubine totale en dépit d'un large intervalle de bilirubinémies totales. De ce fait, il est peu probable que l'exposition à la décitabine soit affectée chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale

La PK de la décitabine n'a pas été formellement étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'analyse PK de population des données limitées de la décitabine n'a indiqué aucune dépendance significative des paramètres PK sur la clairance de la créatinine normalisée, indicateur de la fonction rénale. De ce fait, il est peu probable que l'exposition à la décitabine soit affectée chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études formelles de cancérogénèse n'ont pas été réalisées avec la décitabine. Les éléments de la littérature indiquent que la décitabine a un potentiel cancérogène. Les données disponibles issues des études *in vitro* et *in vivo* apportent des preuves suffisantes d'un potentiel génotoxique de la décitabine. Les données issues de la littérature indiquent également que la décitabine a des effets indésirables sur tous les stades du cycle reproducteur, incluant la fécondité, le développement embryono-fœtal et le développement post-natal. Des études de toxicité à doses répétées et à cycles multiples chez les rats et les lapins ont indiqué que la toxicité principale était la myélosuppression, incluant des effets sur la moelle osseuse, réversible à l'arrêt du traitement. Une toxicité gastro-intestinale a également été observée ainsi qu'une atrophie testiculaire chez les mâles, n'ayant pas été réversible au cours des périodes de récupération programmées. L'administration de la décitabine à des rats nouveaux-nés/juvéniles a montré un profil de toxicité générale comparable à celui des rats plus âgés. Le développement neuro-comportemental et les capacités de reproduction n'ont pas été affectés chez des rats nouveau-nés/juvéniles traités à des niveaux de doses induisant une myélosuppression. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monopotassique (E340)
Hydroxyde de sodium (E524)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée et diluée

Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution reconstituée (dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) doit ensuite être diluée avec des liquides de perfusion froids (2°C - 8°C). Cette solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée peut être conservée à 2°C - 8°C jusqu'à 3 heures au maximum, puis ensuite à température ambiante (20°C - 25°C) jusqu'à 1 heure au maximum avant l'administration.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dans la période de temps recommandée ci-dessus. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de suivre les temps et conditions de conservation recommandés et de s'assurer que la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, incolore, transparent, de 20 ml scellé par un bouchon en caoutchouc butyle et une capsule en aluminium avec un capuchon en plastique de type flip-off contenant 50 mg de décitabine.

Présentation: 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Recommandations pour une manipulation en toute sécurité

Un contact de la peau avec la solution doit être évité et des gants de protection doivent être portés. Les procédures standard de manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être suivies.

Procédure de reconstitution

La poudre doit être reconstituée de façon aseptique avec 10 ml d'eau pour préparations injectables. Après reconstitution, chaque ml contient approximativement 5 mg de décitabine à un pH de 6,7 à 7,3. Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution doit être ensuite diluée avec des liquides de perfusion froids (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9%] ou solution injectable de glucose à 5%) afin d'obtenir une concentration finale de 0,15 à 1,0 mg/ml. Pour la durée de conservation et les précautions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

Dacogen ne doit pas être perfusé par la même voie d'accès intraveineuse que d'autres médicaments.

Élimination

Ce médicament est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/792/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 septembre 2012

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28 mars 2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de références pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**CARTON EXTERIEUR****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Dacogen 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
décitabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg de décitabine.
Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 5 mg de décitabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monopotassique (E340), hydroxyde de sodium (E524) et acide chlorhydrique
.
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique exclusivement.
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Flacon non ouvert : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Voir la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué et dilué.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/792/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dacogen 50 mg poudre pour perfusion
décitabine
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 mg

6. AUTRES

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Dacogen 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion décitabine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dacogen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dacogen
3. Comment utiliser Dacogen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dacogen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dacogen et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Dacogen ?

Dacogen est un médicament anticancéreux. Il contient la substance active « décitabine ».

Dans quel cas Dacogen est utilisé ?

Dacogen est utilisé pour traiter un type de cancer appelé « leucémie aiguë myéloïde » ou « LAM ». C'est un type de cancer qui touche vos cellules sanguines. Vous recevrez Dacogen si l'on vient de vous diagnostiquer une LAM. Ce médicament est utilisé chez les adultes.

Comment agit Dacogen ?

Dacogen agit en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses. Il tue également les cellules cancéreuses.

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions sur la façon dont agit Dacogen ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dacogen ?

N'utilisez jamais Dacogen:

- si vous êtes allergique à la décitabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dacogen.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dacogen si vous avez :

- un nombre faible de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs,
- une infection,
- une maladie du foie,

- de graves troubles des reins,
- un trouble cardiaque.

Si vous n'êtes pas sûr que l'un des cas ci-dessus vous concerne, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Dacogen.

Dacogen peut provoquer une réaction immunitaire grave appelée "syndrome de différenciation" (voir rubrique 4 " Quels sont les effets indésirables éventuels ?").

Examens ou contrôles

Vous ferez des examens sanguins avant de commencer le traitement par Dacogen et au début de chaque cycle de traitement. Ces examens visent à vérifier que :

- vous avez suffisamment de cellules sanguines, et
- votre foie et vos reins fonctionnent correctement.

Demandez à votre médecin la signification de vos résultats d'examens sanguins.

Enfants et adolescents

Dacogen ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Dacogen

Informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les plantes médicinales. Ceci car Dacogen peut avoir un effet sur la façon dont agissent certains autres médicaments. Inversement, certains autres médicaments peuvent avoir un effet sur la façon dont agit Dacogen.

Grossesse et Allaitement

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Vous ne devez pas utiliser Dacogen si vous êtes enceinte car ce médicament peut être nocif pour votre enfant. Si vous êtes en âge de procréer, votre docteur vous demandera de réaliser un test de grossesse avant d'initier le traitement avec Dacogen. Prévenez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par Dacogen.
- N'allaitiez pas si vous utilisez Dacogen car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Fécondité masculine et féminine et contraception

- Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Dacogen.
- Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Informez votre médecin si vous souhaitez conserver votre sperme avant de commencer le traitement.
- Les femmes qui sont en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Informez votre médecin si vous souhaitez congeler vos ovules avant de commencer le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir fatigué ou faible après avoir reçu Dacogen. Dans ce cas, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Dacogen contient du potassium et du sodium

- Ce médicament contient 0,5 mmol de potassium dans chaque flacon. Après la préparation, le médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, soit quasiment pas de potassium.
- Ce médicament contient 0,29 mmol (6,67 mg) de sodium (le composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque flacon. Après la préparation, le médicament contient entre 13,8 mg et

138 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 0,7 à 7 % de l'apport quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Si vous suivez un régime à faible teneur en sel, parlez en à votre médecin.

3. Comment utiliser Dacogen ?

Dacogen vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère formé à l'administration de ce type de médicament.

Combien en utiliser ?

- Votre médecin calculera votre dose de Dacogen. Elle dépend de votre taille et de votre poids (surface corporelle).
- La dose est de 20 mg/m² de surface corporelle.
- Vous recevrez Dacogen tous les jours pendant 5 jours, suivis de 3 semaines sans médicament. Ceci est appelé un « cycle de traitement » et est répété toutes les 4 semaines. Vous recevrez en général au moins 4 cycles de traitement.
- Votre médecin peut retarder votre dose et changer le nombre total de cycles, en fonction de la façon dont vous répondez au traitement.

Votre médecin peut retarder votre dose et changer le nombre total de cycles, en fonction de votre réponse au traitement.

Comment Dacogen est administré ?

La solution est administrée dans une veine (par une perfusion). Cela durera une heure.

Si vous recevez plus de Dacogen que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère. Dans le cas peu probable où vous en recevriez trop (overdose), votre médecin surveillera les effets indésirables et les traitera.

Si vous oubliez votre rendez-vous pour recevoir Dacogen

Si vous manquez un rendez-vous, reprenez-en un autre dès que possible. En effet, pour que ce médicament soit aussi efficace que possible, il est important de suivre le calendrier de doses.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Fièvre : celle-ci peut être un signe d'infection due aux faibles taux de globules blancs (très fréquent).
- Douleur dans la poitrine ou essoufflement (avec ou sans fièvre ou toux) : ceux-ci peuvent être les signes d'une infection des poumons appelée « pneumonie » (très fréquent) ou d'une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle) [fréquence indéterminée] ou d'une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque [rare]), qui peut s'accompagner d'un gonflement des chevilles, des mains, des jambes et des pieds.
- Saignement, incluant sang dans les selles. Ceci peut être un signe de saignement dans l'estomac ou l'intestin (fréquent).

- Difficulté à bouger, parler, comprendre ou voir ; un violent mal de tête soudain, des convulsions, un engourdissement ou une faiblesse d'une partie du corps. Ces effets peuvent être le signe d'un saignement dans votre tête (fréquent).
- Difficulté à respirer, gonflement des lèvres, démangeaisons ou éruption. Ceux-ci peuvent être dus à une réaction allergique (hypersensibilité) (fréquent).
- Réaction immunitaire grave (syndrome de différenciation) qui peut provoquer de la fièvre, de la toux, des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées, une diminution de la quantité d'urine, de l'hypotension (pression sanguine basse), un gonflement des bras ou des jambes et une prise de poids rapide (fréquence indéterminée).

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

Les autres effets indésirables de Dacogen incluent :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- infection urinaire
- toute autre infection, causée par une bactérie, un virus ou un champignon
- saignement ou ecchymoses plus facilement : ceux-ci peuvent être les signes d'une chute du nombre des plaquettes sanguines (thrombopénie)
- sensation de fatigue ou pâleur : ceux-ci peuvent être les signes d'une chute du nombre de globules rouges (anémie)
- taux élevé de sucre dans le sang
- maux de tête
- saignements de nez
- diarrhées
- vomissements
- nausées
- fièvre
- fonction anormale du foie

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10)

- infection du sang provoquée par des bactéries : ceci peut être le signe d'un faible nombre de globules blancs
- irritation ou écoulement nasal, irritation des sinus
- ulcères de la bouche ou de la langue
- taux important de « bilirubine » dans le sang

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- chute du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- maladie du muscle cardiaque
- plaques sur la peau : rouges, surélevées et douloureuses, fièvre, augmentation du nombre de globules blancs : ceux-ci peuvent être les signes d'une « dermatose aiguë fébrile neutrophilique » ou « Syndrome de Sweet ».

Indéterminés (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation de l'intestin (entéocolite, colite et inflammation du caecum) avec des symptômes de douleur abdominale, de ballonnements ou de diarrhée. L'entéocolite peut conduire à des complications septiques et peut être associée à une issue fatale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. En

signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dacogen ?

- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien est responsable de la conservation de Dacogen.
- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Après reconstitution, la solution doit ensuite être diluée dans les 15 minutes en utilisant des liquides de perfusion froids. Cette solution diluée ainsi préparée peut être conservée au réfrigérateur à 2°C-8°C jusqu'à 3 heures au maximum, puis ensuite à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à 1 heure au maximum avant l'administration.
- Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien est responsable de l'élimination adéquate de la fraction non utilisée de Dacogen.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dacogen

- La substance active est la décitabine. Chaque flacon de poudre contient 50 mg de décitabine. Après reconstitution dans 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml de la solution à diluer contient 5 mg de décitabine.
- Les autres composants sont le phosphate monopotassique (E340), l'hydroxyde de sodium (E524), et l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH). Voir rubrique 2.

Qu'est-ce que Dacogen et contenu de l'emballage extérieur ?

Dacogen est une poudre pour solution à diluer pour perfusion de couleur blanche à presque blanche. Il est fourni dans un flacon en verre de 20 ml contenant 50 mg de décitabine. Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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 4594 8282

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 Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est mm/yyyy.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

1. RECONSTITUTION

Un contact de la peau avec la solution doit être évité et des gants de protection doivent être portés. Les procédures standard de manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être suivies.

La poudre doit être reconstituée de façon aseptique avec 10 ml d'eau pour préparations injectables. Après reconstitution, chaque ml contient approximativement 5 mg de décitabine à un pH de 6,7 à 7,3. Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution doit ensuite être diluée avec des liquides de perfusion (solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml [0,9%] ou solution injectable de glucose à 5%) froids (2°C-8°C) afin d'obtenir une concentration finale de 0,15 à 1,0 mg/ml. Pour la durée de conservation et les précautions de conservation après reconstitution, se reporter à la rubrique 5 de la notice.

2. ADMINISTRATION

Perfuser la solution reconstituée par voie intraveineuse pendant 1 heure.

3. ELIMINATION

Un flacon est à usage unique exclusivement. Toute solution restante doit être éliminée. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.