

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Decitabină Teva 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține decitabină 50 mg.

După reconstituire cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de concentrat conține 5 mg de decitabină.

Pentru lista tuturor excipienților, a se vedea pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru perfuzie).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Decitabină Teva este indicat în tratamentul pacienților adulți, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care nu sunt eligibili pentru chimioterapie standard de inducție.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Decitabină Teva trebuie inițiată sub supravegherea unor medici cu experiență în utilizarea medicamentelor pentru chimioterapie.

##### Doze

Într-un ciclu de tratament, Decitabină Teva se administrează în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament). Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m<sup>2</sup>, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m<sup>2</sup>. În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil. Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată. Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri. Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente.

În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor

blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la Decitabină Teva.

Nu se recomandă administrarea de rutină, înainte de tratament a pre-medicației pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor, dar se poate administra dacă este cazul.

#### *Managementul mielosupresiei și al complicațiilor asociate*

Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) sunt frecvente la pacienții cu LMA indiferent dacă primesc sau nu tratament. Complicațiile mielosupresiei includ infecții și sângerări. Tratamentul poate fi amânat, la latitudinea medicului curant, în cazul în care pacientul prezintă complicații asociate mielosupresiei, cum sunt cele descrise mai jos:

- Neutropenie febrilă (temperatură  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  și număr absolut de neutrofile  $< 1000/\mu\text{l}$ )
- Infecții virale, bacteriene sau fungice active (de exemplu, necesită administrarea intravenoasă de antiinfecțioase sau de tratament suportiv extensiv)
- Hemoragie (la nivel gastrointestinal, genito-urinar, pulmonar însoțită de valori ale trombocitelor  $< 25000/\mu\text{l}$  sau orice hemoragie la nivelul sistemului nervos central)

Tratamentul cu Decitabină Teva poate fi reluat după ce aceste afecțiuni au fost ameliorate sau au fost stabilizate prin tratament adecvat (terapie antiinfecțioasă, transfuzii sau factori de creștere).

În studiile clinice, aproximativ o treime dintre pacienții în tratament cu Decitabină Teva au necesitat o întârziere a dozei. Nu este recomandată reducerea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Decitabină Teva nu trebuie utilizat la copiii cu LMA cu vârsta  $< 18$  ani, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu a fost evaluată necesitatea ajustării dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă se produce agravarea funcției hepatice, pacienții trebuie monitorizați cu atenție (a se vedea pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Nu a fost evaluată necesitatea ajustării dozelor la pacienții cu insuficiență renală (a se vedea pct. 4.4 și 5.2).

#### Mod de administrare

Decitabină Teva se administrează prin perfuzie intravenoasă. Nu este necesar un cateter venos central.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, a se vedea pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Alăptare (a se vedea pct.4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Mielosupresia

Mielosupresia și complicațiile asociate mielosupresiei, inclusiv infecțiile și sângerările care apar la pacienții cu LMA se pot exacerba în timpul tratamentului cu Decitabină Teva. Prin urmare, pacienții prezintă un risc crescut de infecții severe (cauzate de agenți patogeni bacterieni, fungici și virali), cu potențial letal (a se vedea pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții și tratați imediat.

În studiile clinice, majoritatea pacienților au prezentat inițial mielosupresie de grad 3/4. La pacienții care au prezentat inițial anomalii de gradul 2, agravarea mielosupresiei a fost observată la majoritatea pacienților și mai frecvent comparativ cu pacienții care inițial au prezentat anomalii de grad 1 sau 0. Mielosupresia cauzată de Decitabină Teva este reversibilă. Trebuie efectuate în mod regulat hemoleucograma completă și numărul de trombocite, așa cum este indicat clinic și înainte de fiecare ciclu de tratament. În prezența mielosupresiei sau a complicațiilor sale, tratamentul cu Decitabină Teva poate fi întrerupt și/sau se pot institui măsuri suportive (a se vedea pct. 4.2 și 4.8).

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

La pacienții tratați cu decitabină au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) (inclusiv infiltrate pulmonare, pneumonie organizată și fibroză pulmonară), fără semne de etiologie infecțioasă. Pacienții cu debut acut sau cu agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare trebuie evaluați cu atenție pentru a exclude BPI. În cazul în care se confirmă BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat (a se vedea pct 4.8).

#### Insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Se recomandă precauție în administrarea Decitabină Teva la pacienți cu insuficiență hepatică și la pacienții care dezvoltă semne și simptome de insuficiență hepatică. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu de tratament, și după cum este indicat din punct de vedere clinic (a se vedea pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență renală

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost studiată. Se recomandă precauție în administrarea Decitabină Teva la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei [ClCr] < 30 ml/min). Testele funcției renale trebuie efectuate înainte de inițierea terapiei și înainte de fiecare ciclu de tratament, și după cum este indicat din punct de vedere clinic (a se vedea pct. 4.2).

#### Boală cardiacă

Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală cardiacă instabilă clinic au fost excluși din studiile clinice și, prin urmare, nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea Decitabină Teva la acești pacienți. După punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri de cardiomiopatie cu decompensare cardiacă, în unele cazuri reversibilă după întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau tratament corectiv. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de insuficiență cardiacă, în special cei cu antecedente de boală cardiacă.

#### Sindrom de diferențiere

Au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de sindromul acidului retinoic) la pacienții cărora li s-a administrat decitabină. Sindromul de diferențiere poate fi letal (a se vedea pct. 4.8). Tratamentul cu corticosteroizi IV în doze mari și monitorizarea hemodinamică trebuie luate în considerare la debutul simptomelor sau semnelor sugestive ale sindromului de diferențiere. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Decitabină Teva până la dispariția simptomelor și dacă tratamentul este reluat, se recomandă prudență.

#### Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol potasiu (39 mg) per flacon, adică este practic ‘fără potasiu’.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per flacon, adică este practic ‘fără sodiu’.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii clinice specifice privind interacțiunile medicamentoase cu decitabina.

Există potențialul de interacțiune cu alte medicamente care sunt activate de asemenea prin fosforilare

secvențială (prin intermediul activităților fosfokinazei intracelulare) și/sau metabolizate de către enzimele implicate în inactivarea decitabinei (de exemplu, citidin deaminaza). Prin urmare, trebuie manifestată precauție, dacă aceste substanțe active sunt administrate în asociere cu decitabina.

#### Impactul medicamentelor administrate concomitent asupra decitabinei

Nu se anticipează interacțiuni metabolice mediate de citocromul CYP 450, deoarece metabolizarea decitabinei nu este mediata de către acest sistem, ci prin dezaminare oxidativă.

#### Impactul decitabinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Având în vedere faptul că, *in vitro* legarea la proteinele transportatoare plasmatice este scăzută (< 1%), este puțin probabil ca decitabina să înlocuiască medicamentele administrate concomitent, de la nivelul proteinelor transportoare ale acestora. *In vitro*, s-a demonstrat că decitabina este un inhibitor slab al transportului mediat de gp P și, prin urmare, nu este anticipată afectarea transportului mediat de gp P al medicamentelor administrate concomitent (a se vedea pct. 5.2).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al decitabinei (a se vedea pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Decitabină Teva și timp de 6 luni după încheierea tratamentului. Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Decitabină Teva și timp de 3 luni după încheierea tratamentului (a se vedea pct. 5.3).

Nu a fost studiată utilizarea decitabinei în asociere cu contraceptive hormonale.

#### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Decitabină Teva la femeile gravide. Studiile au arătat că decitabina este teratogenă la șobolani și șoareci (a se vedea pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om. Pe baza rezultatelor studiilor la animale și a mecanismului de acțiune, Decitabină Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode de contracepție eficiente. Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate la vârsta fertilă. Pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt în cazul în care Decitabină Teva este utilizat în timpul sarcinii sau în cazul în care pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament.

#### Alăptarea

Nu este cunoscut dacă decitabina sau metaboliții săi se excretă în laptele matern. Decitabină Teva este contraindicat în timpul alăptării; prin urmare, dacă tratamentul cu acest medicament este necesar, alăptarea trebuie întreruptă (a se vedea pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul decitabinei asupra fertilității. În studiile non-clinice la animale, decitabina modifică fertilitatea masculină și are efecte mutagene. Datorită posibilității de infertilitate, ca o consecință a tratamentului cu Decitabină Teva, bărbații trebuie să solicite consiliere privind conservarea spermei, iar pacientele de sex feminin aflate în perioada fertilă trebuie să solicite consult cu privire la crioconservarea ovocitului, înainte de inițierea tratamentului.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Decitabină Teva are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că pot avea reacții adverse cum este anemia în timpul tratamentului. Prin urmare, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent ( $\geq 35\%$ ) sunt febra, anemia și trombocitopenia.

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3/4 ( $\geq 20\%$ ) la medicament au inclus pneumonia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febrilă și anemia.

În studiile clinice, 30% dintre pacienți tratați cu decitabină și 25% dintre pacienții tratați în brațul comparator au avut evenimente adverse care au determinat deces în timpul tratamentului sau în perioada de 30 de zile după administrarea ultimei doze din medicația de studiu.

În grupul de tratament cu decitabină, a fost o incidență mai mare a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse la femei, comparativ cu bărbați (43% comparativ cu 32%).

#### Lista reacțiilor adverse la medicament în format tabelar

Reacțiile adverse la medicament raportate la 293 pacienți cu LMA tratați cu decitabină sunt rezumate în Tabelul 1. Tabelul următor prezintă date din studiile clinice pentru LMA și din experiența de după punerea pe piață. Reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacțiile adverse la medicament identificate cu decitabină**

Aparate, sisteme și organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă la medicament	Frecvența	
			Toate gradele (%)	Gradele 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infecții și infestări	Foarte frecvente	pneumonie*	24	20
		infecție la nivelul tractului urinar*	15	7
		orice alte infecții (virale, bacteriene și fungice)*,b,c,d	63	39
	Frecvente	șoc septic*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinuzită	3	1
Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	sindrom de diferențiere	necunoscută	necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	neutropenie febrilă*	34	32
		neutropenie*	32	30
		trombocitopenie*, <sup>c</sup>	41	38
		anemie	38	31
		leucopenie	20	18
	Mai puțin frecvente	pancitopenie*	< 1	< 1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	hipersensibilitate inclusiv reacție anafilactică <sup>f</sup>	1	< 1

Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	hiperglicemie	13	3
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee	16	1
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	cardiomiopatie	< 1	< 1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	epistaxis	14	2
	Cu frecvență necunoscută	boală pulmonară interstițială	necunoscută	necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	diaree	31	2
		vărsături	18	1
		greață	33	< 1
	Frecvente	stomatită	7	1
	Cu frecvență necunoscută	enterocolită, inclusiv colită neutropenică, cecită*	necunoscută	necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	disfuncție hepatică	11	3
	Frecvente	hiperbilirubinemie <sup>g</sup>	5	< 1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	dermatoză acută febrilă neutrofilică (sindromul Sweet)	< 1	NA
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	febră	48	9

<sup>a</sup> Criteriile de Terminologie Comună privind gradul evenimentelor adverse cel mai grave ale Institutului Național al Cancerului

<sup>b</sup> Excluzând pneumonia, infecțiile de tract urinar, sepsis, șoc septic și sinuzită

<sup>c</sup> „Celelalte infecții” cel mai frecvent raportate în studiul DACO-016 au fost: herpes oral, candidoză orală, faringită, infecții ale căilor respiratorii superioare, celulită, bronșită, nazofaringită

<sup>d</sup> inclusiv enterocolită infecțioasă

<sup>e</sup> Inclusiv hemoragiile asociate cu trombocitopenie, inclusiv cazurile letale

<sup>f</sup> Inclusiv termeni preferați hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, șoc anafilactic, reacție anafilactoidă, șoc anafilactoid.

<sup>g</sup> În studiile clinice privind LMA și sindromul mielodisplazic (SMD), frecvența de raportare a hiperbilirubinemiei a fost de 11% pentru Toate gradele și de 2% pentru Gradele 3-4.

\* Include evenimentele cu un rezultat letal.

N/A = Nu se aplică

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Reacții adverse hematologice*

Reacțiile adverse hematologice la medicament, cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Decitabină Teva au inclus neutropenie febrilă, trombocitopenie, neutropenie, anemie și leucopenie.

La pacienții tratați cu decitabină s-au raportat reacții adverse grave la medicament asociate hemoragiei, unele dintre acestea, în contextul trombocitopeniei severe, având ca rezultat decesul, precum hemoragie la nivelul sistemului nervos central (SNC) (2%) și hemoragie gastrointestinală (GI) (2%).

Reacțiile adverse hematologice trebuie gestionate prin monitorizarea de rutină a hemoleucogramei și

inițierea precoce a tratamentelor de susținere, în funcție de necesități. Tratamentele de susținere includ administrarea profilactică de antibiotice și/sau administrarea factorului de creștere (de exemplu, GCSF) în caz de neutropenie și transfuzii sanguine pentru anemie sau trombocitopenie, în funcție de recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament naționale. Pentru situațiile în care administrarea decitabinei trebuie amânată, a se vedea pct. 4.2.

#### *Reacții adverse la medicament infecții și infestări*

La pacienții tratați cu decitabină, s-au raportat reacții adverse grave la medicament asociate unei infecții, cu potențial letal, cum sunt șoc septic, sepsis, pneumonie și alte infecții (virale, bacteriene și fungice).

#### *Tulburări gastro-intestinale*

În timpul tratamentului cu decitabină au fost raportate cazuri de enterocolită, care includ colită neutropenică și cecită. Enterocolita poate duce la complicații septice și se poate asocia cu rezultate letale.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

La pacienții tratați cu decitabină au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (care includ infiltrate pulmonare, pneumonie organizată și fibroză pulmonară), fără semne de etiologie infecțioasă.

#### *Sindrom de diferențiere*

Au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de sindromul acidului retinoic) la pacienții cărora li s-a administrat decitabină. Sindromul de diferențiere poate fi letal iar simptomele și manifestările clinice includ insuficiență respiratorie, infiltrate pulmonare, febră, erupție cutanată, edem pulmonar, edem periferic, creștere rapidă în greutate, revărsate pleurale, revărsate pericardice, hipotensiune arterială și disfuncție renală. Sindromul de diferențiere poate apărea cu sau fără leucocitoză concomitentă. De asemenea, poate apărea sindrom de scurgere capilară și coagulopatie (a se vedea pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Evaluarea siguranței la pacienții copii și adolescenți se bazează pe date limitate privind siguranța, obținute în cadrul unui studiu de fază I/II de evaluare a farmacocineticii, siguranței și eficacității decitabinei la copii și adolescenți (cu vârsta între 1 și 14 ani) cu LMA recidivantă sau refractară la tratament (n = 17) (a se vedea pct. 5.1). Nu au fost observate probleme legate de siguranță în cadrul acestui studiu efectuat la copii și adolescenți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență directă privind supradozajul la om și nici antidot specific. Cu toate acestea, datele din primele studii clinice publicate în literatura de specialitate menționează mielosupresie crescută, care include neutropenie prelungită și trombocitopenie prelungită la doze de 20 de ori mai mari decât doza terapeutică obișnuită. Toxicitatea este probabil să se manifeste ca exacerbare a reacțiilor adverse la medicament, în principal mielosupresie. Tratamentul în caz de supradozaj trebuie să fie suportiv.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, antimetaboliți, analogi ai pirimidinei;  
Cod ATC: L01BC08

#### Mecanismul de acțiune

Decitabina (5-aza-2'-deoxicitidina) este un analog al deoxinucleozid citidinei care inhibă selectiv ADN metiltransferaza la doze mici, având ca rezultat hipometilarea în promotorul genei, care poate conduce la reactivarea genelor de supresie tumorală, inducerea diferențierii sau senescenței celulare urmată de apoptoză.

#### Experiența clinică

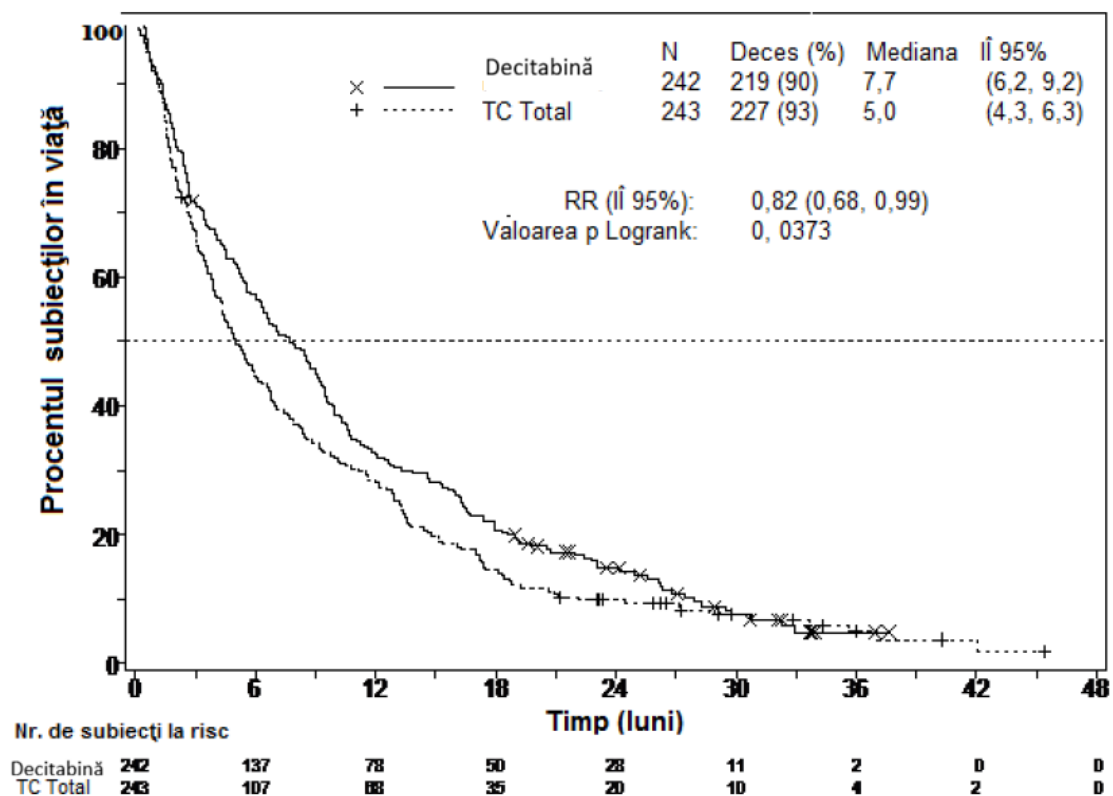
Utilizarea decitabină a fost studiată într-un studiu de fază III, deschis, randomizat, multicentric, (DACO-016) la subiecții nou diagnosticați cu LMA *de novo* sau secundară, în conformitate cu clasificarea OMS. Decitabina (n = 242) a fost comparat cu opțiunea de tratament (OT, n = 243), care a constat în alegerea pacientului împreună cu recomandarea medicului de a primi fie numai îngrijiri de susținere (n = 28, 11,5%) sau citarabină 20 mg/m<sup>2</sup> administrată subcutanat o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive, repetată la fiecare 4 săptămâni (n = 215, 88,5%). Decitabina a fost administrat ca perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi, timp de 5 zile consecutive, în administrare repetată la fiecare 4 săptămâni.

Subiecții care au fost considerați candidați pentru chimioterapia standard de inducție nu au fost incluși în studiu, după cum arată caracteristicile inițiale următoare. Vârsta mediană pentru populația cu intenție de tratament (ITT) a fost de 73 de ani (interval cuprins între 64 și 91 de ani). Treizeci și șase la sută dintre subiecți aveau risc citogenetic scăzut la momentul inițial. Restul subiecților aveau risc citogenetic intermediar. Pacienții cu citogenetică favorabilă nu au fost incluși în studiu. Douăzeci și cinci la sută dintre subiecți au avut un status de performanță ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] ≥ 2. Optzeci și unu la sută dintre subiecți aveau comorbidități semnificative (de exemplu, infecție, insuficiență cardiacă, insuficiență pulmonară). Numărul de pacienți tratați cu decitabină în funcție de grup rasial a fost: caucazieni 209 (86,4%) și asiatici 33 (13,6%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală. Criteriul final secundar de evaluare a fost rata de remisiune completă, care a fost evaluată de o comisie independentă de experți. Supraviețuirea în absența progresiei bolii și supraviețuirea fără evenimente au fost criteriile finale terțiare de evaluare.

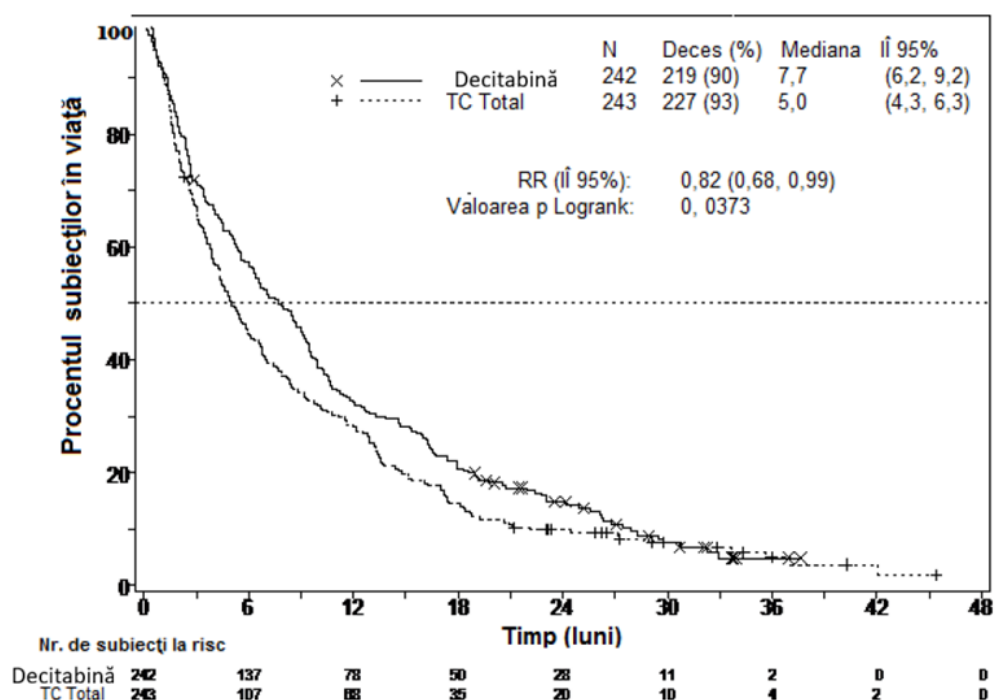
Supraviețuirea generală mediană, în populația cu ITT a fost de 7,7 luni la subiecții tratați cu decitabină, comparativ cu 5,0 luni la subiecții din brațul OT (rata riscului 0,85; ÎI 95%: 0,69, 1,04, p = 0,1079). Diferența nu a atins semnificație statistică, cu toate acestea, a existat o tendință de îmbunătățire a ratei de supraviețuire cu o reducere de 15% a riscului de deces pentru subiecții din brațul de tratament cu decitabină (Figura 1). Atunci când s-a cenzurat pentru o terapie ulterioară cu potențial de modificare a bolii (de exemplu, chimioterapie de inducție sau agent de hipometilare), analiza pentru supraviețuirea globală a arătat o reducere cu 20% a riscului de deces pentru pacienții din grupul de tratament cu decitabină [RR = 0,80, (ÎI 95%: 0,64, 0,99), valoarea p = 0,0437)].

Figura 1. Supraviețuirea generală (Populația ITT)



Într-o analiză care a inclus suplimentar 1 an de date de supraviețuire mature, efectul decitabină asupra supraviețuirii globale a demonstrat o îmbunătățire clinică comparativ cu brațul OT (7,7 luni față de 5,0 luni, respectiv, rata de risc = 0,82, Î 95%: 0,68, 0,99, valoarea nominală p = 0,0373, Figura 2).

Figura 2. Analiza datelor mature de supraviețuire globală (Populația ITT)



Pe baza analizei populației în ITT, s-a obținut o diferență semnificativă statistic a ratei de remisiune completă (RC+RCp) în favoarea subiecților din brațul în tratament cu decitabină, 17,8% (43/242), comparativ cu brațul OT, 7,8% (19/243); diferența de tratament de 9,9% (Î 95%: 4,07, 15,83),  $p = 0,0011$ . Timpul median până la obținerea celui mai bun răspuns și durata mediană a celui mai bun răspuns la pacienții care au atins RC sau RCp au fost de 4,3 luni și respectiv 8,3 luni. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost semnificativ mai mare pentru subiecții din brațul decitabină, 3,7 luni (Î 95%: 2,7; 4,6), comparativ cu subiecții din grupul OT, 2,1 luni (Î 95%: 1,9; 3,1), raportul de risc 0,75 (Î 95%: 0,62, 0,91),  $p = 0,0031$ . Aceste rezultate, precum și alte obiective finale sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Alte criterii finale de evaluare a eficacității pentru studiul DACO-016 (populația în ITT).

Rezultate	Decitabină n = 242	TC (grup combinat) n = 243	Valoarea p
RC + RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2.5 (1,40; 4,78) <sup>b</sup>		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SFE <sup>a</sup>	3,5 (2,5; 4,1) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 2,8) <sup>b</sup>	0,0025
	HR = 0.75 (0,62; 0,90) <sup>b</sup>		
SFP <sup>a</sup>	3.7 (2,7; 4,6) <sup>b</sup>	2.1 (1,9; 3,1) <sup>b</sup>	0,0031
	HR = 0.75 (0,62; 0,91) <sup>b</sup>		

RC = remisiune completă; RCp = remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor, SFE = supraviețuire fără evenimente, SFP = supraviețuire fără progresia bolii, OR = odds ratio (raportul cotelor), RR = raport de risc = Ne-evaluabil  
<sup>a</sup> Raportată ca mediana lunilor  
<sup>b</sup> Intervale de încredere 95%

Supraviețuirea globală și ratele de remisiune completă în subgrupurile prespecificate, corelate cu boala (de exemplu, riscul citogenetic, scorul ECOG, vârsta, tipul de LMA și valorile inițiale ale numărului de celule blastice medulare) au fost în concordanță cu rezultatele pentru populația generală în studiu.

Utilizarea decitabină ca terapie inițială a fost, de asemenea, evaluată în cadrul unui studiu de fază II, deschis, cu un singur braț de tratament (DACO-017) la 55 subiecți cu vârsta > 60 ani, cu LMA conform clasificării OMS. Criteriul final principal de evaluare a fost rata de remisiune completă (RC), care a fost evaluată de o comisie independentă de experți. Criteriul secundar de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală. decitabină a fost administrat ca perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi, timp de 5 zile consecutiv, repetat la fiecare 4 săptămâni. În analiza ITT s-a observat o rată de 23,6% a RC (Î 95%: 13,2, 37%) la 13/55 din subiecții tratați cu decitabină. Timpul median până la atingerea RC a fost de 4,1 luni și durata mediană a RC a fost de 18,2 luni. Mediana supraviețuirii globale, la populația ITT a fost de 7,6 luni (Î 95%: 5,7, 11,5).

Nu au fost evaluate eficacitatea și siguranța decitabină la pacienții cu leucemie acută promielocitară sau leucemie a SNC.

#### Copii și adolescenți

Un studiu de fază I/II, deschis, multicentric a evaluat siguranța și eficacitatea decitabină în administrare secvențială cu citarabină la copiii cu vârsta de 1 lună până la < 18 ani cu LMA recidivantă sau refractară la tratament. În acest studiu au fost înrolați în total 17 subiecți, cărora li s-a administrat decitabină 20 mg/m<sup>2</sup>, din care 9 subiecți au primit citarabină 1 g/m<sup>2</sup> și 8 subiecți citarabină administrată în doză maximă tolerată de 2 g/m<sup>2</sup>. Toți subiecții au întrerupt tratamentul cu medicamentul în studiu. Motivele pentru întreruperea tratamentului au inclus progresia bolii (12 [70,6%] subiecți), subiecți care au primit transplant (3 [17,6%]), decizia investigatorului (1 [5,9%]) și „alte” (1 [5,9%]). Reacțiile adverse raportate au corespuns profilului de siguranță cunoscut al decitabină la pacienții adulți (a se vedea pct. 4.8). Pe baza acestor rezultate negative, decitabină nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții cu LMA cu vârsta < 18 ani deoarece nu a fost stabilită eficacitatea (a se vedea pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii de farmacocinetică (FC) populațională pentru decitabină au fost cumulați din 3 studii clinice la 45 de pacienți cu LMA sau sindrom mielodisplazic (SMD), utilizând schema terapeutică de 5 zile. În fiecare studiu, PC decitabinei a fost evaluată în a cincea zi a primului ciclu de tratament.

#### Distribuție

Farmacocinetica decitabinei în urma administrării sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră a fost descrisă ca având un model liniar bi-compartimental, caracterizată prin eliminarea rapidă din compartimentul central și prin distribuția relativ lentă din compartimentul periferic. Pentru un pacient tipic (greutate 70 kg/suprafața corporală de 1,73 m<sup>2</sup>), parametrii farmacocinetici ai decitabinei sunt enumerați în Tabelul 3 de mai jos.

**Tabelul 3: Rezumatul analizei de farmacocinetică populațională la un pacient obișnuit la care se administrează zilnic perfuzii de 1 oră cu decitabină în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> timp de 5 zile, o dată la fiecare 4 săptămâni**

<b>Parametru<sup>a</sup></b>	<b>Valoarea predictivă</b>	<b>Î 95%</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC <sub>cum</sub> (ng.ora/ml)	580	480 - 695

$t_{1/2}$ (min)	68,2	54,2 – 79,6
$V_{dss}$ (l)	116	84,1 - 153
CL (l/oră)	298	249 - 359

<sup>a</sup> Doza totală per ciclu de tratament a fost de 100 mg/m<sup>2</sup>

Decitabina demonstrează o FC liniară, iar în urma perfuziei intravenoase, concentrațiile la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 0,5 ore. Pe baza modelului de simulare, parametrii farmacocinetici au fost independenți de timp (adică nu s-au modificat de la un ciclu la altul) și nu s-a observat acumulare în cazul acestei scheme de tratament. Legarea de proteinele plasmatică a decitabinei este neglijabilă (< 1%).  $V_{dss}$  al decitabinei la pacienți cu cancer este mare, indicând distribuția în țesuturile periferice. Nu a existat nici o dovadă a influențelor legate de vârstă, clearance-ul creatininei, bilirubina totală sau boală.

### Metabolizare

La nivel intracelular, decitabina este activată prin fosforilare secvențială prin intermediul activităților fosfokinazei la trifosfat aferent, care apoi este încorporat de către ADN polimeraza. Datele privind metabolizarea *in vitro* și rezultatele studiului stării de echilibru a masei la om au indicat faptul că sistemul citocromului P450 nu este implicat în metabolizarea decitabinei. Calea principală de metabolizare este posibil dezaminarea prin citidin-dezaminaza din ficat, rinichi, epiteliu intestinal și sânge. Rezultatele studiului stării de echilibru a masei la om au indicat că decitabina nemodificată în plasmă reprezintă aproximativ 2,4% din radioactivitatea plasmatică totală. Principalii metaboliți circulanți nu sunt considerați farmacologic activi. Prezența acestor metaboliți în urină împreună cu clearance-ul corporal total înalt și excreția urinară scăzută pentru decitabina nemodificată în urină (~ 4% din doză) indică faptul că decitabina este metabolizată *in vivo* în mod considerabil. Studiile *in vitro* arată că decitabina nici nu inhibă și nici nu induce enzimele citocromului CYP 450 în doze de până la 20 de ori concentrația terapeutică plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) observată. Prin urmare, nu sunt anticipate interacțiuni între medicamentele metabolizate de CYP, și decitabina este puțin probabil să interacționeze cu medicamente metabolizate pe aceste căi. În completare datele *in vitro* arată că decitabina este un substrat slab al gp-P.

### Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu după administrarea intravenoasă la pacienții cu cancer a fost > 200 l/oră cu variabilitate moderată între subiecți (coeficientul de variație [CV] este aproximativ 50%). Excreția de medicament nemodificat pare a avea un rol minor în eliminarea decitabinei.

Rezultatele unui studiu la starea de echilibru a masei cu <sup>14</sup>C-decitabină marcată radioactiv la pacienții cu cancer au arătat că 90% din doza administrată de decitabină (4% medicament nemodificat) se excretă în urină.

### Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Efectele insuficienței renale sau hepatice, sexului, vârstei sau rasei asupra farmacocineticii decitabinei nu au fost studiate în mod formal. Informațiile asupra grupelor speciale de pacienți au fost derivate din date de farmacocinetică din cele 3 studii menționate mai sus, și dintr-un studiu de fază I la subiecți cu SMD (N = 14; 15 mg/m<sup>2</sup> x 3 ore, la fiecare 8 de ore x 3 zile).

### *Vârșnici*

Analiza de PC pentru decitabină a arătat că după FC decitabinei nu este dependentă de vârstă (intervalul studiat între 40 până la 87 de ani; mediana 70 de ani).

### *Copii și adolescenți*

Analiza de FP pentru decitabină a arătat că după luarea în considerare a greutatei corporale, nu există nicio diferență de FC pentru decitabină la pacienți copii și adolescenți cu LMA față de pacienții adulți cu LMA sau SMD.

### *Sex*

Analiza de FC pentru decitabină nu a arătat nici o diferență relevantă clinic între bărbați și femei.

### *Rasă*

Majoritatea pacienților studiați au fost de rasă caucaziană. Cu toate acestea, analiza farmacocinetică populațională a decitabinei a indicat faptul că rasa nu a avut niciun efect evident asupra expunerii la decitabină.

### *Insuficiență hepatică*

FC pentru decitabină nu a fost studiată formal la pacienții cu insuficiență hepatică. Rezultatele unui studiu la starea de echilibru a masei la om și experimentele *in vitro* menționate mai sus au indicat faptul că este puțin probabil ca enzimele CYP să fie implicate în metabolizarea decitabinei. În completare, datele limitate privind analiza de FC populațională nu indică dependența semnificativă a parametrului FC de concentrația bilirubinei totale, chiar în prezența unor intervale largi ale nivelurilor de bilirubină totală. Prin urmare, este puțin probabil ca expunerea la decitabină să fie afectată la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Insuficiență renală*

PC decitabinei nu a fost studiată formal la pacienții cu insuficiență renală. Analiza de FC populațională pe baza datelor limitate pentru decitabină nu indică dependențe semnificative ale parametrilor FC în funcție de clearance-ul creatininei normalizat, un indicator al funcției renale. Prin urmare, expunerea la decitabină nu puțin probabil să fie afectată la pacienții cu insuficiență renală.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu s-au efectuat studii formale de carcinogenitate cu decitabină. Dovezile din literatura de specialitate indică faptul că decitabina are potențial carcinogen. Datele disponibile din studiile *in vitro* și *in vivo* oferă dovezi suficiente conform cărora decitabina are potențial genotoxic. Datele din literatura de specialitate indică de asemenea faptul că decitabina are efecte adverse asupra tuturor aspectelor legate de ciclul de reproducere, care include fertilitatea, dezvoltarea embriofetală și dezvoltarea postnatală. Studiile de toxicitate cu doze repetate pe mai multe cicluri la șobolan și iepure au indicat faptul că toxicitatea primară a fost reprezentată de mielosupresie, care include efecte asupra măduvei osoase, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului. S-a observat, de asemenea toxicitate gastrointestinală, și la bărbați atrofie testiculară care nu a fost reversibilă în timpul perioadelor de recuperare planificate. Administrarea decitabinei la puii/nou-născuții de șobolan a demonstrat un profil de toxicitate generală comparabil cu cel de la șobolanii adulți. Nu a fost afectată dezvoltarea neurocomportamentală și capacitatea de reproducere la puii/nou-născuții de șobolan tratați cu niveluri de doze care au indus mielosupresie. A se vedea pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dihidrogenofosfat de potasiu (E340)  
Hidroxid de sodiu (E524)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis  
30 luni

Soluția reconstituită și diluată

În interval de 15 minute de la reconstituire, concentratul (în 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile) trebuie diluat suplimentar, utilizând lichide perfuzabile răcite în prealabil (2°C - 8°C). Această soluție diluată preparată pentru perfuzie intravenoasă poate fi păstrată la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C timp de până la maximum 3 ore, și apoi timp de până la 1 oră la temperatura camerei (20°C – 25°C) înainte de administrare.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat în decursul perioadei recomandate mai sus. Este responsabilitatea utilizatorului să respecte durata și condițiile recomandate pentru păstrare și să se asigure că reconstituirea s-a efectuat în condiții de asepsie.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, a se vedea secțiunea 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, de 20 ml, prevăzut cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu și disc din polipropilenă.

Flacoanele pot fi sau nu acoperite cu un manșon de protecție (folie transparentă, incoloră, care înconjoară (tubular) flaconul pentru a oferi măsuri suplimentare de siguranță).

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Recomandări pentru manipulare în condiții de siguranță

Trebuie evitat contactul pielii cu soluția și trebuie purtate mănuși de protecție. Trebuie aplicate procedurile standard pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

##### Procedura de reconstituire

Pulberea trebuie reconstituită cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile în condiții de asepsie. După reconstituire, fiecare ml conține aproximativ 5 mg de decitabină cu un pH între 6,7 și 7,3. În interval de 15 minute de la reconstituire, soluția trebuie diluată suplimentar cu soluții perfuzabile răcite (soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml [0,9%] sau cu soluție de glucoză injectabilă 5%) pentru a obține o concentrație finală între 0,15 și 1,0 mg/ml. Pentru termenul de valabilitate și precauțiile pentru păstrare după reconstituire, a se vedea pct. 6.3.

Decitabina nu trebuie administrat prin aceeași linie de perfuzie/ acces intravenos concomitent cu alte medicamente.

##### Eliminare

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
Haarlem, 2031 GA  
Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16565/2026/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2026

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2026