

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Decitabină EVER Pharma 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.

În urma reconstituirii cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de concentrat conține 5 mg de decitabină.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 0,29 mmol sodiu (E524)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

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

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă, fără urme vizibile de contaminare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Decitabină EVER 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 candidați pentru chimioterapia standard de inducție.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Într-un ciclu de tratament, Decitabină EVER se administrează în doză de 20 mg/m² suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată 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/m², iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m². 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 EVER.

Nu se recomandă administrarea de rutină, înainte de tratament a medicației pentru prevenirea senzației de greață și a 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 EVER 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 EVER au necesitat o întârziere a dozei. Nu este recomandată reducerea dozei.

Copii și adolescenți

Decitabină EVER 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 (vezi 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 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

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

După reconstituire, soluția este o soluție limpede până la palid opalescentă. Soluția este practic lipsită de particule de materie străină care pot fi observate la inspecția vizuală. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Alăptare (vezi 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 EVER. Prin urmare, pacienții prezintă un risc crescut de infecții severe (cauzate de agenți patogeni bacterieni, fungici și virali), cu potențial letal (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția unor semne și simptome de infecții și trebuie tratați cu promptitudine.

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 EVER 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 EVER poate fi întrerupt și/sau se pot institui măsuri suportive (vezi 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 (vezi pct 4.8).

Insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Se recomandă precauție în administrarea Decitabină EVER 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 (vezi 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 EVER 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 (vezi 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 EVER 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 fatal (vezi 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 EVER până la dispariția simptomelor și, se recomandă prudență dacă tratamentul este reluat.

Excipienți

Acest medicament conține 0,5 mmol potasiu per flacon. După reconstituirea și diluarea soluției pentru perfuzie intravenoasă acest medicament conține mai puțin de 1 mmol potasiu (39 mg) per flacon, adică practic ‘fără potasiu’.

Acest medicament conține 0,29 mmol (6,67 mg) sodiu per flacon. După reconstituirea și diluarea soluției pentru perfuzie intravenoasă acest medicament conține între 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) per doză (în funcție de lichidul perfuzabil pentru diluare), echivalent cu 0,7-7% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

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 plasmatică 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 P-gp și, prin urmare, nu este anticipată afectarea transportului mediat de P-gp al medicamentelor administrate concomitent (vezi 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 (vezi 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 EVER 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 EVER și timp de 3 luni după încheierea tratamentului (vezi pct. 5.3).

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

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea Decitabină EVER la femeile gravide. Studiile au arătat că decitabina este teratogenă la șobolani și șoareci (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut riscul potențial pentru om. Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului său de acțiune, Decitabină EVER 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 EVER 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 EVER este contraindicat în timpul alăptării; prin urmare, dacă tratamentul cu acest medicament este necesar, alăptarea trebuie întreruptă (vezi 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 EVER, 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 EVER are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului pot prezenta reacții adverse, cum este anemia. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când aceștia conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent ($\geq 35\%$) sunt pirexia, 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 EVER 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 EVER, 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 EVER 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), 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 EVER

Aparate, sisteme și organe	Frecvența (toate gradele)	Reacție adversă la medicament	Frecvența	
			Toate gradele (%)	Gradele 3-4 ^a (%)
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)	Frecvență necunoscută	sindromul de diferențiere	necunoscută	necunoscută

Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	neutropenie febrilă*	34	32
		neutropenie*	32	30
		trombocitopenie*. ^e	41	38
		anemie	38	31
		leucopenie	20	18
	Mai puțin frecvente	pancitopenie*	< 1	< 1
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	hypersensitivity including anaphylactic reahipersensibilitate inclusiv reacție anafilactică ^f	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 ^g	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	pirexie	48	9

^a Criteriile de Terminologie Comună privind gradul evenimentelor adverse cel mai grave ale Institutului Național al Cancerului

^b Excluzând pneumonia, infecțiile de tract urinar, sepsis, șoc septic și sinuzită

^c „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

^d inclusiv enterocolită infecțioasă

^e Inclusiv hemoragiile asociate cu trombocitopenie, inclusiv cazurile letale

^f Inclusiv termeni preferați hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, șoc anafilactic, reacție anafilactoidă, șoc anafilactoid.

[§] 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 EVER 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 G-CSF) în caz de neutropenie și transfuzii sanguine pentru anemie sau trombocitopenie, în funcție de ghidurile instituționale. Pentru situațiile în care administrarea decitabinei trebuie amânată, vezi 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 fatal, 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, inclusiv 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 (inclusiv 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, revărsături pleurale, revărsături 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 (vezi 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, a siguranței și a eficacității Decitabină EVER la copii și adolescenți (cu vârsta între 1 și 14 ani) cu LMA recidivantă sau refractară la tratament (n = 17) (vezi 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
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență directă privind supradozajul la om și nu există un antidot specific. Cu toate acestea, datele din studiile clinice incipiente publicate în literatura de specialitate menționează mielosupresie crescută, inclusiv prelungirea neutropeniei și a trombocitopeniei pentru doze mai mari de peste 20 de ori față de dozele terapeutice actuale. Cel mai probabil, toxicitatea se va manifesta sub forma exacerbarii reacțiilor adverse la medicament, în principal apariția mielosupresiei. Tratamentul în caz de supradozaj va consta din măsuri de susținere.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

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

Experiența clinică

Utilizarea Decitabină EVER 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. Decitabină EVER (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/m² administrată subcutanat o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive, repetată la fiecare 4 săptămâni (n = 215, 88,5%). Decitabină EVER s-a administrat prin perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră în doză de 20 mg/m² o dată pe zi, timp de 5 zile consecutiv, administrarea repetându-se la fiecare 4 săptămâni.

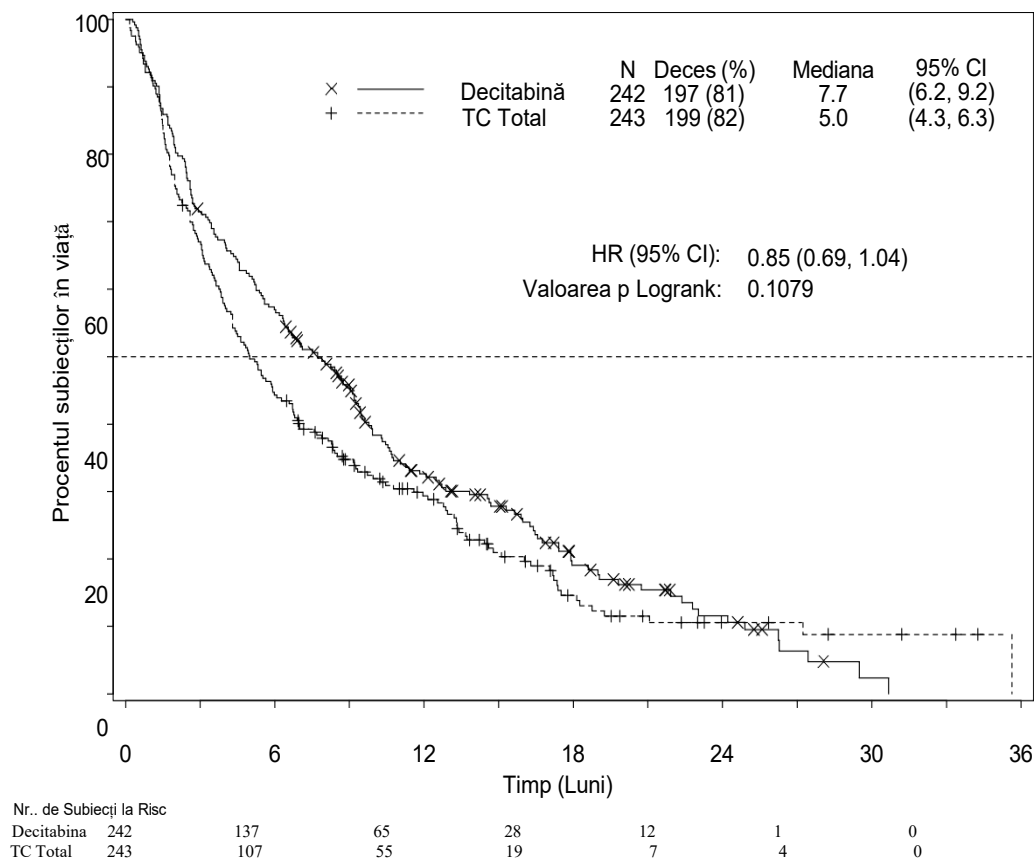
Nu au fost incluși în studiu, după cum arată caracteristicile inițiale următoare, subiecții care au fost considerați candidați pentru chimioterapia standard de inducție. Vârsta mediană pentru populația cu intenție de tratament (ITT) a fost de 73 de ani (interval între 64 și 91 de ani). Trezeci și șase 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 al performanței ECOG \geq 2. Optzeci și unu la sută dintre subiecți aveau comorbidități semnificative (de exemplu, infecții, insuficiență cardiacă, insuficiență pulmonară). Numărul de pacienți tratați cu Decitabină EVER în funcție de grupul 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 rândul populației ITT a fost de 7,7 luni, la subiecții tratați cu Decitabină EVER, comparativ cu 5,0 luni la pacienții din brațul OT (rata de risc 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

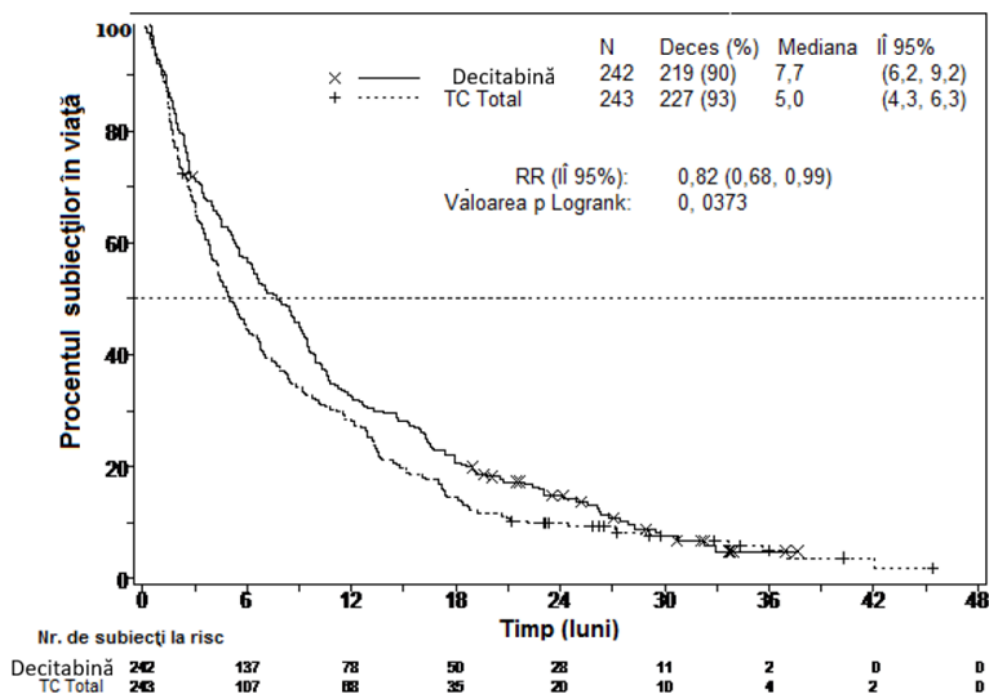
îmbunătățire a ratei de supraviețuire cu o reducere de 15% a riscului de deces pentru subiecții din grupul de tratament cu Decitabină EVER (Figura 1). Atunci când s-a cenzurat în funcție de o eventuală terapie ulterioară cu potențial de modificare a bolii (de exemplu, chimioterapie de inducție sau agent de hipometilare), analiza pentru supraviețuirea globală a arătat o reducere de 20% a riscului de deces pentru pacienții din grupul de tratament cu Decitabină EVER [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 EVER 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, ÎI 95%: 0,68, 0,99, valoarea nominală p = 0,0373, Figura 2).

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



Pe baza analizei populației ITT, s-a obținut o diferență semnificativă statistic a ratei de remisiune completă (RC+RCp) în favoarea subiecților din brațul în tratament cu Decitabină EVER, 17,8% (43/242), comparativ cu brațul OT, 7,8% (19/243); diferența de tratament de 9,9% (ÎI 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 EVER, 3,7 luni (ÎI 95%: 2,7; 4,6), comparativ cu subiecții din grupul OT, 2,1 luni (ÎI 95%: 1,9; 3,1), raportul de risc 0,75 (ÎI 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 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) ^b		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SFE ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0.75 (0,62; 0,90) ^b		
SFP ^a	3.7 (2,7; 4,6) ^b	2.1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031

HR = 0.75 (0,62; 0,91) ^b
--

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

^a Raportată ca mediana lunilor

^b Intervale de încredere 95%

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

Utilizarea Decitabină EVER 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. Decitabina a fost administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră, în doză de 20 mg/m² 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 leucemia SNC.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază I/II, deschis, multicentric a evaluat siguranța și eficacitatea Decitabină în administrarea secvențială cu citarabină la copiii cu vârsta de la 1 lună până la < 18 ani cu LMA recidivantă sau refractară. În acest studiu au fost înrolați în total 17 subiecți, cărora li s-a administrat Decitabină 20 mg/m², din care 9 subiecți au primit citarabină 1 g/m² și 8 subiecți citarabină administrată în doza maximă tolerabilă de 2 g/m². Toți subiecții au întrerupt tratamentul cu medicamentul de studiu. Motivele de întrerupere au fost progresia bolii (12 [70,6%] subiecți), necesitatea transplantului (3 [17,6%]), decizia investigatorului (1 [5,9%]) și „altele” (1 [5,9%]). Reacțiile adverse raportate au corespuns profilului de siguranță cunoscut al Decitabină la pacienții adulți (vezi 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 (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocineticii (FC) populaționali ai decitabinei au fost corobați din 3 studii clinice la 45 de pacienți cu LMA sau sindrom mielodisplazic (SMD), folosind schema terapeutică de 5 zile. În fiecare studiu, farmacocinetica 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 m²), parametrii farmacocinetici ai decitabinei sunt enumerați în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Rezumatul analizei farmacocineticii populaționale la un pacient tipic cărui i se administrează zilnic perfuzii de 1 oră cu Decitabină EVER în doză de 20 mg/m² timp de 5 zile, o dată la 4 săptămâni

Parametru ^a	Valoarea preconizată	ÎÎ 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
ASC _{cum} (ng.oră/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 - 153
Cl(l/oră)	298	249 - 359

^a Doza totală per ciclu a fost de 100 mg/m²

Decitabina demonstrează o FC liniară, iar în urma perfuziei intravenoase, concentrațiile stării de echilibru sunt atinse în decurs de 0,5 ore. Pe baza modelului de simulare, parametrii farmacocinetici au fost independenți de timp (de exemplu, 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 plasmatice a decitabinei este neglijabilă (< 1%). Vd_{ss} 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 al creatininei, bilirubina totală sau de boală.

Biotransformare

La nivel intracelular, decitabina este activată prin fosforilare secvențială prin intermediul activităților fosfokinazei, la trifosfatul corespunzător, care apoi este încorporat de către ADN polimeraza. Datele privind metabolizarea *in vitro* și rezultatele studiului de echilibru al masei la om au indicat faptul că sistemul citocromului P450 nu este implicat în metabolizarea decitabinei. Călea principală de metabolizare este probabil prin dezaminare prin acțiunea citidin-dezaminazei la nivelul ficatului, rinichilor, epiteliului intestinal și în sânge. Rezultatele studiului de echilibru al masei la om au indicat că decitabina nemodificată în plasmă reprezintă aproximativ 2,4% din radioactivitatea plasmatică totală. Principalii metaboliți circulanți nu sunt considerați a fi farmacologic activi. Prezența acestor metaboliți în urină, împreună cu clearance-ul corporal total ridicat și excreția urinară scăzută a decitabinei nemodificate în urină (~ 4% din doză) indică faptul că decitabina este metabolizată în proporție considerabilă *in vivo*. Studiile *in vitro* arată că decitabina nu inhibă și nici nu induce enzimele CYP 450 la valori până la peste 20 de ori față de concentrația terapeutică plasmatică maximă (C_{max}) observată. Astfel, nu se anticipează interacțiuni metabolice între medicamentele mediate de CYP și este puțin probabilă o interacțiune a decitabinei cu medicamentele metabolizate prin intermediul acestor căi. În plus, datele *in vitro* arată că decitabina este un slab substrat al P-gp.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic mediu după administrarea intravenoasă la pacienții cu cancer a fost > 200 l/h, cu variabilitate moderată de la un subiect la altul (coeficientul de variație [CV] este de aproximativ 50%). Excreția medicamentului nemodificat pare să joace doar un rol minor în eliminarea decitabinei.

Rezultatele unui studiu de echilibru al masei cu 14C-decitabina 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 populațiile speciale

Influențele insuficienței renale sau hepatice, a sexului, vârstei sau rasei asupra farmacocineticii decitabinei nu au fost studiate în mod formal. Informațiile cu privire la populațiile speciale au fost derivate din datele farmacocinetice din cele 3 studii menționate mai sus și dintr-un studiu de fază I la subiecți cu SMD (N = 14; 15 mg/m² x 3 ore q8h x 3 zile).

Vârșnici

Analiza farmacocinetică a populației a arătat că farmacocinetica decitabinei nu este dependentă de vârstă (intervalul studiat de la 40 la 87 de ani; mediana 70 de ani).

Copii și adolescenți

Analiza farmacocineticii populaționale a decitabinei a arătat că, după luarea în calcul a greutatei corporale, nu există nicio diferență între farmacocinetica decitabinei la copii și adolescenți cu LMA față de pacienții adulți cu LMA sau SMD.

Sex

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

Rasă

Cei mai mulți dintre pacienții studiați au fost caucazieni. Cu toate acestea, analiza farmacocinetică populațională a decitabinei a indicat faptul că rasa nu a avut nici un efect evident asupra expunerii la decitabină.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica decitabinei nu a fost studiată în mod formal la pacienții cu insuficiență hepatică. Rezultatele unui studiu de echilibru al 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 plus, datele limitate ale analizei FC populaționale nu indică o dependență semnificativă a parametrului FC de concentrația bilirubinei totale, în ciuda unor intervale largi de niveluri ale bilirubinei totale. Astfel, este puțin probabil ca expunerea la decitabină să fie afectată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Farmacocinetica decitabinei nu a fost studiată în mod formal la pacienții cu insuficiență renală. Analiza FC populaționale din datele limitate ale decitabinei nu indică dependențe semnificative ale parametrului FC în funcție de clearance-ul creatininei normalizat, un indicator al funcției renale. Astfel, cel mai probabil, expunerea la decitabină nu este afectată la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii formale de carcinogenitate cu decitabina. 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, inclusiv asupra fertilității, dezvoltării embriofetale și dezvoltării postnatale. Studiile de toxicitate multiciclice cu doze repetate la șobolani și iepuri au indicat faptul că toxicitatea primară a fost reprezentată de mielosupresie, inclusiv efectele asupra măduvei osoase, care au fost reversibile la întreruperea tratamentului. S-a observat, de asemenea și toxicitate gastrointestinală, iar la bărbați, atrofiie testiculară care nu a fost reversibilă de-a lungul perioadelor de recuperare planificate. Administrarea decitabinei la pui/nou-născuți de șobolani a demonstrat un profil de toxicitate generală comparabil cu cel la șobolani maturi. Nu au fost afectate dezvoltarea neurocomportamentului și a capacității de reproducere atunci când puii/nou-născuții de șobolani au fost tratați cu doze la nivelul inducerii mielosupresiei. Vezi 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

2 ani

Soluția reconstituită și diluată

În decurs de 15 minute de la reconstituire, concentratul (în 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile) trebuie diluat suplimentar cu fluide perfuzabile reci (2°C - 8°C). Această soluție diluată preparată pentru perfuzie intravenoasă poate fi păstrată la 2°C - 8°C timp de maximum 7 ore, urmată de o perioadă de până la 3 ore la temperatura camerei (20°C - 25°C) înainte de administrare.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. 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

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit și diluat, consultați secțiunea 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, transparentă, incoloră, de 20 ml, sigilat cu dop din cauciuc clorobutitic gri și sigiliu din aluminiu cu capac roșu detașabil, conținând 50 mg decitabină. Flacoanele pot fi sau nu învelite într-o folie protectoare.

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 folosite 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 lichide 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, vezi pct. 6.3.

După reconstituire, soluția este o soluție limpede până la palid opalescentă. Soluția este practic lipsită de particule de materie străină care pot fi observate la inspecția vizuală.

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

Eliminare

Acest medicament este de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16628/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026.