PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
15 - 04 - 2026
O D O B R E N O

1. NAZIV LIJEKA

Decitabin EVER Pharma 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 50 mg decitabina.

Nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije, jedan ml koncentrata sadrži 5 mg decitabina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži 0,29 mmola natrija (E524).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za infuziju).

Liofilizirani prašak bijele do gotovo bijele boje, bez vidljivih tragova onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Decitabin EVER Pharma je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), koji nisu kandidati za standardnu indukcijsku kemoterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena lijeka Decitabin EVER Pharma mora se započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova.

Doziranje
U jednom ciklusu liječenja, Decitabin EVER Pharma se primjenjuje u dozi od 20 mg/m^2 tjelesne površine intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata, doza se ponavlja svaki dan tijekom 5 uzastopnih dana (tj. ukupno 5 doza u jednom ciklusu liječenja). Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 20 mg/m^2, a ukupna doza u jednom ciklusu liječenja ne smije prelaziti 100 mg/m^2. Ako se doza propusti, liječenje treba nastaviti što je prije moguće. Ciklus liječenja treba ponavljati svaka 4 tjedna, ovisno o kliničkom odgovoru bolesnika i opaženoj toksičnosti. Preporučuje se bolesnike liječiti s najmanje 4 ciklusa; međutim, za postizanje potpune ili djelomične remisije može biti potrebno više od 4 ciklusa. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik ima odgovor, nastavlja imati korist od liječenja ili je bolest stabilna, tj. u odsutnosti očite progresije bolesti.

Ako se nakon 4 ciklusa bolesnikove hematološke vrijednosti (npr. broj trombocita ili apsolutni broj neutrofila) nisu vratile na razine prije liječenja ili ako dođe do progresije bolesti (porast broja perifernih blasta ili pogoršanje broja blasta u koštanoj srži), može se smatrati da bolesnik nije odgovorio na liječenje i potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti umjesto lijeka Decitabin EVER Pharma.

Premedikacija za sprječavanje mučnine i povraćanja ne preporučuje se kao standardni postupak, ali može biti primijenjena ako je potrebno.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Liječenje mijelosupresije i povezanih komplikacija
Mijelosupresija i štetni događaji povezani s mijelosupresijom (trombocitopenija, anemija, neutropenija i febrilna neutropenija), česti su i kod liječenih i kod neliječenih bolesnika s AML. Komplikacije mijelosupresije uključuju infekcije i krvarenje. Liječenje se može odgoditi prema odluci nadležnog liječnika, ako bolesnik ima komplikacije vezane uz mijelosupresiju, poput niže opisanih:

- febrilna neutropenija (temperatura ≥ 38,5 °C i apsolutni broj neutrofila < 1000/µl)
- aktivna virusna, bakterijska ili gljivična infekcija (tj. koja zahtijeva liječenje intravenskim antiinfektivnim lijekovima ili opsežnu potpornu skrb)
- hemoragija (gastrointestinalna, genito-urinarna, pulmonalna uz broj trombocita < 25 000/µl ili hemoragija u bilo kojem dijelu središnjeg živčanog sustava).

Liječenje lijekom Decitabin EVER Pharma može se nastaviti kada nastupi poboljšanje tih stanja ili kada se ona stabiliziraju odgovarajućim liječenjem (antiinfektivna terapija, transfuzije ili čimbenici rasta).

U kliničkim je ispitivanjima, za otprilike trećinu bolesnika koji primaju Decitabin EVER Pharma, bila potrebna odgoda doze. Ne preporučuje se smanjenje doze.

Pedijatrijska populacija
Decitabin EVER Pharma se ne smije koristiti u djece s AML u dobi < 18 godina, jer djelotvornost nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije jetre
Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije procijenjena. Ako nastupi pogoršanje funkcije jetre, bolesnika treba pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije procijenjena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene
Decitabin EVER Pharma se primjenjuje intravenskom infuzijom. Centralni venski kateter nije potreban.

Nakon rekonstitucije, otopina je bistra do blijedo opalescentna. Otopina je u biti bez čestica stranih tvari koje se mogu uočiti vizualnim pregledom. Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na decitabin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija
Mijelosupresija i komplikacije mijelosupresije, uključujući infekcije i krvarenja koji se javljaju u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom, mogu se pogoršati uz liječenje lijekom Decitabin EVER Pharma. Stoga u bolesnika postoji veći rizik za pojavu ozbiljnih infekcija (uzrokovanih bilo kojim patogenom, poput bakterija, gljivica ili virusa) s potencijalno smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi pojave znakova i simptoma infekcije i što prije liječiti.

U kliničkim ispitivanjima, većina bolesnika imala je početnu mijelosupresiju stupnja 3/4. U bolesnika s početnim nepravilnostima stupnja 2, uočeno je pogoršanje mijelosupresije u većine bolesnika i to mnogo češće nego u bolesnika s početnim nepravilnostima stupnja 1 ili 0. Mijelosupresija uzrokovana lijekom Decitabin EVER Pharma je reverzibilna. Redovito treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku i broj trombocita, prema kliničkim indikacijama i prije svakog ciklusa liječenja. Pri pojavi

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

mijelosupresije ili povezanih komplikacija, liječenje lijekom Decitabin EVER Pharma može se prekinuti i/ili se mogu uvesti potporne mjere (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
U bolesnika koji primaju decitabin bili su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infektivne etiologije. Mora se provesti pažljiva procjena u bolesnika s akutnim nastupom ili neobjašnjivim pogoršanjem plućnih simptoma kako bi se isključila IBP. Ukoliko se IBP potvrdi, mora se započeti s prikladnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre
Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Kad se Decitabin EVER Pharma primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i u bolesnika kod kojih se razviju znakovi ili simptomi oštećenja funkcije jetre potrebno je postupati s oprezom. Prije započinjanja liječenja i prije svakog ciklusa liječenja, te ako je klinički indicirano, potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nije ispitana. Kad se Decitabin EVER Pharma primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] < 30 ml/min) potrebno je postupati s oprezom. Prije započinjanja liječenja i prije svakog ciklusa liječenja, te ako je klinički indicirano, potrebno je napraviti pretrage funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Bolest srca
Bolesnici koji su u anamnezi imali teško kongestivno zatajenje srca ili klinički nestabilnu bolest srca, isključeni su iz kliničkih ispitivanja, stoga sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Decitabin EVER Pharma u tih bolesnika nije ustanovljena. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije sa srčanom dekompenzacijom, koja je u nekim slučajevima bila reverzibilna nakon prekida liječenja, smanjenja doze ili korektivnog liječenja. Bolesnike, naročito one s bolesti srca u anamnezi, potrebno je pratiti na znakove i simptome zatajenja srca.

Sindrom diferencijacije
Slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoične kiseline) bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali decitabin. Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Pri prvoj pojavi simptoma ili znakova koji ukazuju na sindrom diferencijacije treba se uzeti u obzir liječenje s visokim dozama i.v. kortikosteroida i hemodinamski nadzor. Privremeni prestanak primjene lijeka Decitabin EVER Pharma treba se uzeti u obzir dok se ne povuku simptomi, a ako se lijek ponovno primjenjuje, savjetuje se oprez.

Pomoćne tvari
Ovaj lijek sadrži 0,5 mmola kalija u jednoj bočici. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopine za intravensku infuziju, lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.
Ovaj lijek sadrži 0,29 mmola (6,67 mg) natrija u jednoj bočici. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopine za intravensku infuziju, lijek sadrži između 13,8 mg - 138 mg (0,6 - 6 mmola) natrija po dozi (ovisno o vrsti infuzijske otopine za razrjeđivanje), što odgovara 0,7 – 7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija lijekova s decitabinom.
Postoji mogućnost interakcija lijeka s drugim tvarima koje također aktivira sekvencijska fosforilacija (putem intracelularnih aktivnosti fosfokinaze) i/ili koje metaboliziraju enzimi koji sudjeluju u deaktivaciji decitabina (npr. citidin deaminaza). Stoga je potreban oprez ako se ove djelatne tvari kombiniraju s decitabinom.

Utjecaj istodobno primjenjivanih lijekova na decitabin
Ne očekuju se metaboličke interakcije posredovane citokromom (CYP) 450 jer metabolizam

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

decitabina nije posredovan tim sustavom nego putem oksidativne deaminacije.

Utjecaj decitabina na istodobno primjenjivane lijekove
S obzirom na nisko vezanje na proteine plazme (< 1 %) *in vitro*, nije vjerojatno da će decitabin istisnuti istodobno primjenjivane lijekove s njihovih mjesta vezanja na proteine plazme. Decitabin se pokazao kao slabi inhibitor transporta posredovanog P-glikoproteinom (P-gp) *in vitro*, stoga se ne očekuje da će utjecati na P-gp posredovani transport istovremeno primjenjivanih lijekova (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena
Radi genotoksičnog potencijala decitabina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Decitabin EVER Pharma i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Muškarci trebaju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i treba im savjetovati da ne začinju dijete dok primaju Decitabin EVER Pharma te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

Primjena decitabina uz hormonske kontraceptive nije ispitana.

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Decitabin EVER Pharma u trudnica. Ispitivanja su pokazala da je decitabin teratogen u štakora i miševa (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Na temelju rezultata ispitivanja provedenih na životinjama i mehanizma djelovanja, Decitabin EVER Pharma se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja sve žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test na trudnoću. Ako se Decitabin EVER Pharma primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, bolesnicu treba informirati o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje
Nije poznato izlučuju li se decitabin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Decitabin EVER Pharma je kontraindiciran u razdoblju dojenja; stoga, ako je potrebno liječenje ovim lijekom, dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Nema podataka o učinku decitabina na plodnost u ljudi. U nekliničkim ispitivanjima na životinjama, decitabin je utjecao na plodnost mužjaka te je pokazao mutagena svojstva. Zbog moguće neplodnosti kao posljedice liječenja lijekom Decitabin EVER Pharma, muškarci bi trebali potražiti savjet za pohranu sperme, a žene reproduktivne dobi trebale bi se posavjetovati o zamrzavanju jajnih stanica prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Decitabin EVER Pharma umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba reći da bi za vrijeme liječenja mogli imati nuspojave kao što je anemija. Stoga treba preporučiti oprez pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene
Najčešće prijavljene nuspojave (≥ 35 %) bile su pireksija, anemija i trombocitopenija.

Najčešće nuspojave stupnja 3/4 (≥ 20 %) uključivale su pneumoniju, trombocitopeniju, neutropeniju, febrilnu neutropeniju i anemiju.

U kliničkim ispitivanjima 30 % bolesnika liječenih decitabinom i 25 % bolesnika liječenih u usporednoj skupini imalo je štetne događaje sa smrtnim ishodom tijekom liječenja ili unutar 30 dana nakon posljednje doze ispitivanog lijeka.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

U skupini koja je liječena decitabinom, prekid liječenja radi štetnih događaja je bio češći u žena nego u muškaraca (43 % naspram 32 %).

Tablični popis nuspojava
Nuspojave prijavljene u 293 bolesnika s AML liječenih decitabinom sažeto su navedene u tablici 1. Tablica pokazuje podatke dobivene u kliničkim ispitivanjima AML i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećim kategorijama: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave utvrđene uz decitabin

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojava	Učestalost	
			Svi stupnjevi[a] (%)	Stupnjevi 3-4[a] (%)
Infekcije i infestacije	Vrlo često	pneumonija[*]	24	20
		infekcija mokraćnog sustava[*]	15	7
		Sve druge infekcije (virusne, bakterijske, gljivične)[*, b, c, d]	63	39
	Često	septički šok[*]	6	4
		sepsa[*]	9	8
		sinusitis	3	1
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nepoznato	sindrom diferencijacije	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	febrilna neutropenija[*]	34	32
		neutropenija[*]	32	30
		trombocitopenija[*, e]	41	38
		anemija	38	31
		leukopenija	20	18
	Manje često	pancitopenija[*]	< 1	< 1
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost uključujući anafilaktičku reakciju[f]	1	< 1
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	hiperglikemija	13	3
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja	16	1
Srčani poremećaji	Manje često	kardiomiopatija	< 1	< 1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	epistaksa	14	2
	Nepoznato	intersticijska bolest pluća	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	dijareja	31	2
		povraćanje	18	1

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

		mučnina	33	< 1
	Često	stomatitis	7	1
	Nepoznato	enterokolitis, uključujući neutropenijski kolitis, upala slijepog crijeva*	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	poremećaj funkcije jetre	11	3
	Često	hiperbilirubinemija[g]	5	< 1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom)	< 1	NP
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pireksija	48	9

[a] Najteži stupanj prema zajedničkim terminološkim kriterijima nuspojava američkog Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute*).

[b] Isključujući pneumoniju, infekciju mokraćnog sustava, sepsu, septički šok i sinusitis.

[c] Najčešće prijavljene "ostale infekcije" u ispitivanju DACO-016 bile su: oralni herpes, oralna kandidijaza, faringitis, infekcije gornjih dišnih puteva, celulitis, bronhitis, nazofaringitis.

[d] Uključuje infektivni enterokolitis.

[e] Uključuje hemoragiju povezanu s trombocitopenijom, uključujući smrtne slučajeve.

[f] Uključuje standardne izraze: preosjetljivost, preosjetljivost na lijek, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija, anafilaktoidni šok.

[g] U kliničkim ispitivanjima AML-a i mijelodisplastičnog sindroma (MDS), učestalost prijavljivanja hiperbilirubinemije iznosila je 11 % za sve stupnjeve te 2 % za stupnjeve 3 - 4.

* Uključuje događaje sa smrtnim ishodom.

NP = nije primjenjivo

Opis izabranih nuspojava

Hematološke nuspojave
Najčešće opisane hematološke nuspojave vezane uz liječenje lijekom Decitabin EVER Pharma uključuju febrilnu neutropeniju, trombocitopeniju, neutropeniju, anemiju i leukopeniju.

Ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, od kojih su neke dovele do smrtnog ishoda, kao što su hemoragija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (2 %) i gastrointestinalna (GI) hemoragija (2 %), u kontekstu teške trombocitopenije prijavljene su u bolesnika koji su primali decitabin.

Hematološke nuspojave treba rješavati rutinskim nadzorom kompletne krvne slike i ranom primjenom potpornog liječenja prema potrebi. Potporna liječenja uključuju profilaktičku primjenu antibiotika i/ili potporu s čimbenikom rasta (npr. G-CSF) za neutropeniju te transfuzije za anemiju ili trombocitopeniju, prema smjernicama ustanove. Za situacije u kojima treba odgoditi primjenu decitabina, vidjeti dio 4.2.

Nuspojave infekcije i infestacije
Ozbiljne nuspojave povezane s infekcijom, s potencijalno smrtnim ishodom, kao što su septički šok, sepsa, pneumonija i druge infekcije (virusna, bakterijska, gljivična) bile su prijavljene u bolesnika koji su primali decitabin.

Gastrointestinalni poremećaji
Tijekom liječenja decitabinom bili su prijavljeni enterokolitis, uključujući neutropenijski kolitis i upala slijepog crijeva. Enterokolitis može dovesti do septičkih komplikacija i može biti povezan sa smrtnim ishodom.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
U bolesnika koji primaju decitabin bili su prijavljeni slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) (uključujući plućne infiltrate, organizirajuću pneumoniju i plućnu fibrozu) bez znakova infektivne etiologije.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Sindrom diferencijacije
Slučajevi sindroma diferencijacije (također poznat kao sindrom retinoične kiseline) bili su prijavljeni u bolesnika koji su primali decitabin. Sindrom diferencijacije može imati smrtni ishod, a simptomi i klinički nalazi uključuju respiratorni distres, plućne infiltrate, vrućicu, osip, plućni edem, periferni edem, brzo dobivanje na težini, pleuralne izljeve, perikardijalne izljeve, hipotenziju i bubrežnu disfunkciju. Sindrom diferencijacije može se javiti s ili bez istovremene leukocitoze. Također se mogu javiti sindrom kapilarnog curenja i koagulopatije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Sigurnosna procjena u pedijatrijskih bolesnika temelji se na ograničenim podacima o sigurnosti iz ispitivanja faze I/II u kojem se procjenjivala farmakokinetika, sigurnost i djelotvornost decitabina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 14 godina) s relapsnim ili refraktornim AML (n = 17) (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskom ispitivanju nije zabilježen novi sigurnosni signal.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema direktnog iskustva s predoziranjem u ljudi ni specifičnog antidota. Međutim, raniji podaci iz kliničkih ispitivanja objavljenih u literaturi za doze koje su više od 20 puta veće od sadašnjih terapijskih doza, navode povećanu mijelosupresiju uključujući produljenu neutropeniju i trombocitopeniju. Toksičnost se može manifestirati kao egzacerbacije nuspojava, prvenstveno mijelosupresije. Liječenje predoziranja treba biti potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, antimetaboliti, analozi pirimidina; ATK oznaka: L01BC08

Mehanizam djelovanja
Decitabin (5-aza-2′-deoksicitidin) je analog citidin deoksinukleozida koji selektivno inhibira DNA metiltransferaze u niskim dozama, rezultirajući hipometilacijom genskog promotora koja za posljedicu može imati reaktivaciju tumor supresorskih gena, indukciju stanične diferencijacije ili starenje stanica nakon čega slijedi programirana smrt stanica.

Kliničko iskustvo
Uporaba decitabina ispitivana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze III (DACO-016) u ispitanika s novo dijagnosticiranom *de novo* ili sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom prema SZO klasifikaciji. Decitabin (n = 242) je uspoređivan s izabranim liječenjem (engl. *treatment choice*, TC, n = 243) prema izboru bolesnika uz savjet liječnika, a uključivalo je ili samo potpornu skrb (n = 28, 11,5 %) ili 20 mg/m^2 supkutano primijenjenog citarabina jedanput na dan tijekom 10 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna (n = 215; 88,5 %). Decitabin se primjenjivao intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata, 20 mg/m^2 jedanput dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna.

Ispitanici koje se smatralo kandidatima za standardnu indukcijsku kemoterapiju nisu bili uključeni u ispitivanje kao što pokazuju sljedeće karakteristike prije početka liječenja. Medijan dobi populacije koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent to treat*, ITT) bio je 73 godine (raspon od 64 do 91 godine). Trideset i šest posto ispitanika imalo je citogenetski nalaz nepovoljne prognoze prije početka liječenja.

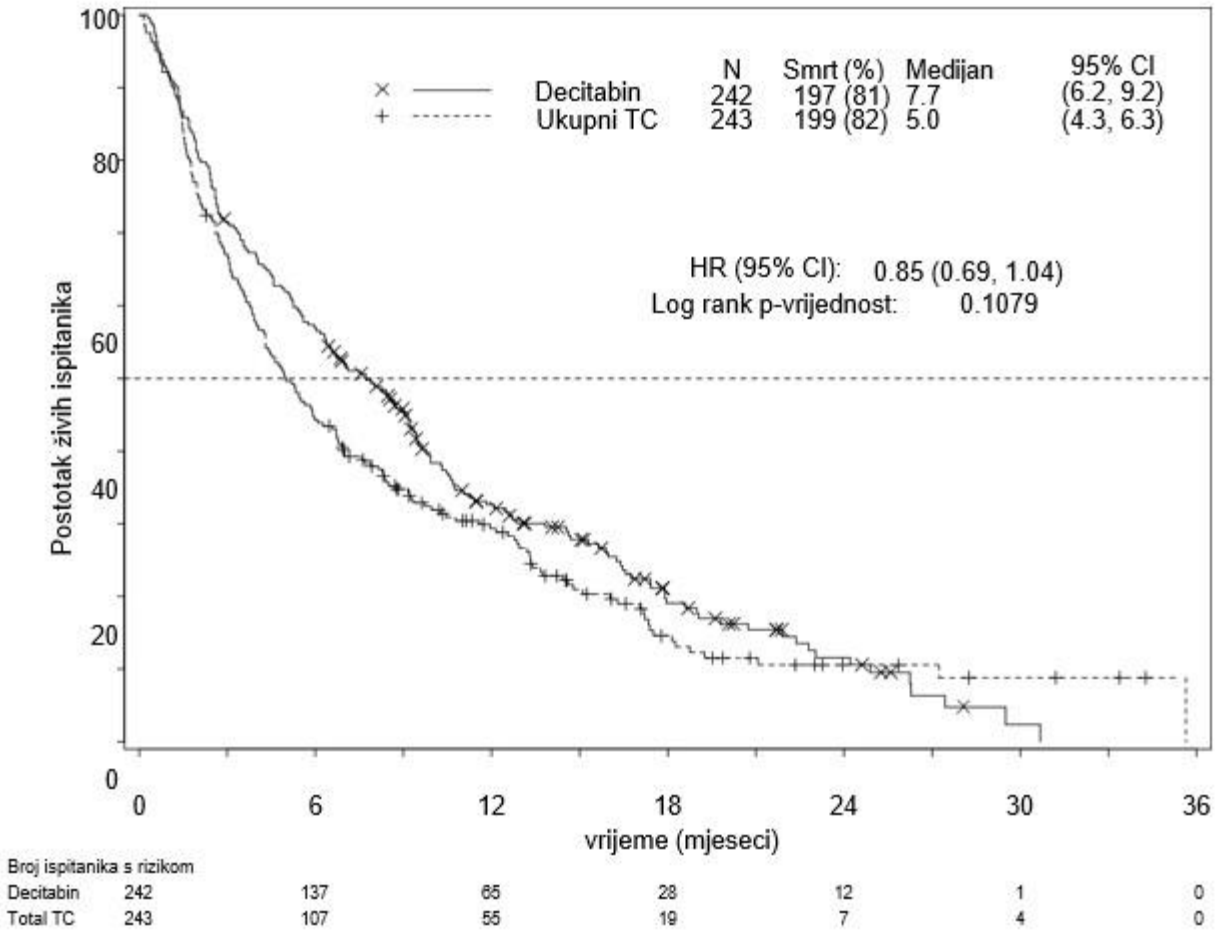
HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Ostali ispitanici imali su citogenetski nalaz intermedijarne prognoze. Bolesnici s povoljnim citogenetskim nalazom nisu bili uključeni u ispitivanje. Dvadeset i pet posto ispitanika imalo je ECOG funkcionalno stanje ≥ 2. Osamdeset i jedan posto ispitanika imalo je značajne komorbiditete (npr. infekcija, oštećenje funkcije srca, oštećenje funkcije pluća). Broj bolesnika liječenih decitabinom prema rasnoj pripadnosti bio je 209 (86,4 %) bijelaca i 33 (13,6 %) azijata.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bilo je sveukupno preživljenje. Mjera sekundarnog ishoda bila je stopa potpune remisije procijenjena pregledom od strane nezavisnih stručnjaka. Mjere tercijarnih ishoda bili su preživljenje bez progresije bolesti i preživljenje bez pojave događaja.

Medijan ukupnog preživljenja u ITT populaciji bio je 7,7 mjeseci u ispitanika liječenih decitabinom u usporedbi s 5,0 mjeseci kod ispitanika u skupini s izborom liječenja (TC) (omjer hazarda 0,85; 95 % CI: 0,69; 1,04, p = 0,1079). Razlika nije dosegla statističku značajnost, međutim, postojao je trend poboljšanja preživljenja uz 15 % manji rizik od smrti u ispitanika u skupini koja je primala decitabin (slika 1). Kada je cenzurirana buduća terapija koja bi potencijalno promijenila tijek bolesti (tj. indukcijska kemoterapija ili hipometilirajući lijek) analiza sveukupnog preživljenja pokazala je 20 % manji rizik od smrti u ispitanika iz skupine koja je primala decitabin [omjer hazarda (HR) = 0,80, (95 % CI: 0,64; 0,99), p-vrijednost = 0,0437)].

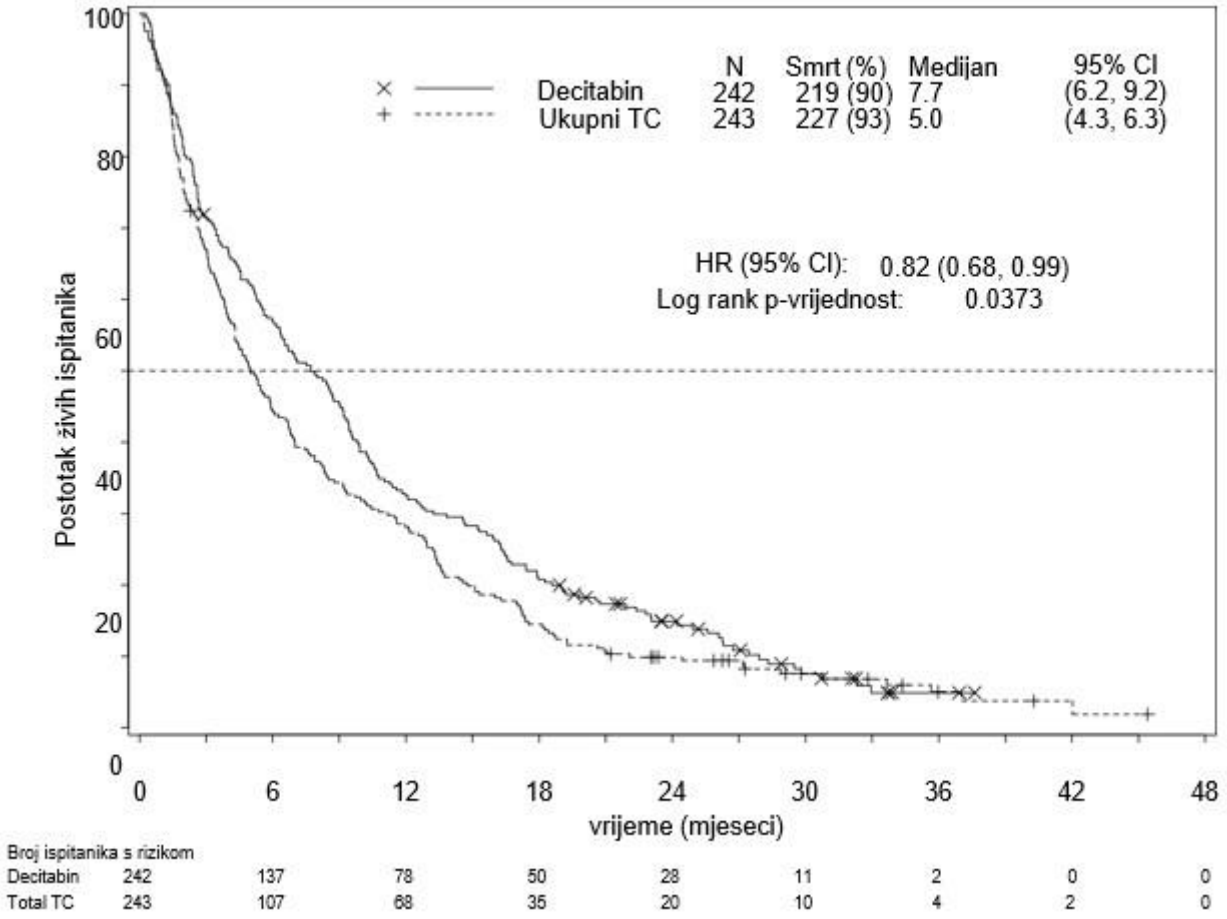
Slika 1. Sveukupno preživljenje (ITT populacija)



U analizi razrađenih podataka preživljenja s dodanom 1 godinom, učinak decitabina na sveukupno preživljenje pokazao je kliničko poboljšanje u usporedbi sa skupinom s izborom liječenja (TC) (7,7 mjeseci u usporedbi s 5,0 mjeseci, omjer hazarda (HR) = 0,82, 95 % CI: 0,68; 0,99, nominalna p-vrijednost = 0,0373, slika 2).

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Slika 2. Analiza razrađenih podataka sveukupnog preživljenja (ITT populacija)



Na temelju početne analize u ITT populaciji, statistički značajna razlika u stopi potpune remisije (CR + CRp) postignuta je u prilog ispitanika iz skupine koja je primala decitabin, 17,8 % (43/242) u usporedbi s TC skupinom, 7,8 % (19/243); razlika liječenja 9,9 % (95 % CI: 4,07; 15,83), p = 0,0011. Medijan vremena do najboljeg odgovora u bolesnika koji su postigli CR ili CRp iznosio je 4,3 mjeseca, a medijan trajanja najboljeg odgovora u tih bolesnika iznosio je 8,3 mjeseca. Preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno dulje u ispitanika iz skupine koja je primala decitabin, 3,7 mjeseci (95 % CI: 2,7; 4,6) u usporedbi s ispitanicima u TC skupini, 2,1 mjesec (95 % CI: 1,9; 3,1); omjer hazarda 0,75 (95 % CI: 0,62; 0,91), p = 0,0031. Ti rezultati kao i druge mjere ishoda ispitivanja prikazane su u tablici 2.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Tablica 2: Ostali mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju DACO-016 (populacija s namjerom liječenja, eng. ITT populacija)

Ishodi	**Decitabin n = 242**	**TC (kombinirana skupina) n = 243**	**p-vrijednost**
CR + CRp	43 (17,8 %)	19 (7,8 %)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78)[b]		
CR	38 (15,7 %)	18 (7,4 %)	-
EFS[a]	3,5 (2,5; 4,1)[b]	2,1 (1,9; 2,8)[b]	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90)[b]		
PFS[a]	3,7 (2,7; 4,6)[b]	2,1 (1,9; 3,1)[b]	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91)[b]		

CR = potpuna remisija; CRp = potpuna remisija s nepotpunim oporavkom trombocita EFS = preživljenje bez događaja, PFS = preživljenje bez progresije bolesti, OR = omjer izgleda, HR = omjer hazarda

- = ne može se procijeniti

[a] navedeno kao medijan mjeseci

[b] 95 % intervali pouzdanosti

Stope ukupnog preživljenja i potpune remisije u unaprijed određenim podskupinama s obzirom na bolest (tj. citogenetski rizik, *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] zbroj, dob, tip akutne mijeloične leukemije i broj blasta u koštanoj srži prije početka liječenja) bili su u skladu s rezultatima za sveukupnu populaciju ispitivanja.

Primjena decitabina kao početne terapije bila je također ispitivana u otvorenom ispitivanju faze II (DACO-017) provedenom na jednoj skupini od 55 ispitanika > 60 godina s akutnom mijeloičnom leukemijom prema SZO klasifikaciji. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je stopa potpune remisije (CR) procijenjena od strane nezavisnih stručnjaka. Mjera sekundarnog ishoda ispitivanja bilo je sveukupno preživljenje. Decitabin je primijenjen kao intravenska infuzija u trajanju od 1 sata, 20 mg/m^2 jedanput dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, ponavljano svaka 4 tjedna. U ITT analizi, CR stopa od 23,6 % (95 % CI: 13,2; 37) opažena je u 13/55 ispitanika liječenih decitabinom. Medijan vremena do potpune remisije bilo je 4,1 mjesec, a medijan trajanja potpune remisije bilo je 18,2 mjeseca. Medijan sveukupnog preživljenja u ITT populaciji iznosio je 7,6 mjeseci (95 % CI: 5,7; 11,5).

Djelotvornost i sigurnost primjene decitabina nisu procjenjivane u bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom ili leukemijom u središnjem živčanom sustavu.

Pedijatrijska populacija

Otvoreno, multicentrično ispitivanje faze I/II, procijenilo je sigurnost i djelotvornost decitabina u sekvencijskoj primjeni s citarabinom u djece u dobi od 1 mjesec do < 18 godina s relapsnom ili refraktornom AML. Bilo je uključeno ukupno 17 ispitanika koji su u ovom ispitivanju primili 20 mg/m^2 decitabina, od kojih je 9 ispitanika primilo 1 g/m^2 citarabina, a 8 ispitanika je primilo citarabin primijenjen u maksimalnoj dozi koja se podnosi od 2 g/m^2. Svi ispitanici su prekinuli liječenje u ispitivanju. Razlozi za prekide liječenja uključivali su progresiju bolesti (12 [70,6 %] ispitanika), ispitanike koji su išli na transplantaciju (3 [17,6 %]), odluku ispitivača (1 [5,9 %]) i "drugo" (1 [5,9 %]). Prijavljeni štetni događaji bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom decitabina u odraslih (vidjeti dio 4.8). Temeljem ovih negativnih rezultata, decitabin se ne smije koristiti u djece s AML u dobi < 18 godina, jer nije ustanovljena djelotvornost (vidjeti dio 4.2).

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

5.2 Farmakokinetička svojstva

Parametri populacijske farmakokinetike (PK) decitabina sakupljeni su iz 3 klinička ispitivanja provedena u 45 bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom ili mijelodisplastičnim sindromom (MDS) uz 5-dnevni režim liječenja. U svakom ispitivanju, farmakokinetika decitabina procijenjena je petog dana prvog ciklusa liječenja.

Distribucija
Farmakokinetika decitabina nakon intravenske primjene u obliku infuzije u trajanju od 1 sata bila je opisana kao linearni model s dva odjeljka, karakteriziran brzom eliminacijom iz središnjeg odjeljka i relativno sporom distribucijom iz perifernog odjeljka. Farmakokinetički parametri decitabina tipičnog bolesnika (težina 70 kg/tjelesna površina 1,73 m^2) navedeni su u tablici 3 ispod.

Tablica 3: Sažetak analize populacijske farmakokinetike za tipičnog bolesnika koji dnevno prima 20 mg/m^2 decitabina u infuzijama od 1 sata tijekom 5 dana svaka 4 tjedna

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

[a] Ukupna doza po ciklusu iznosila je 100 g/m^2

Decitabin pokazuje linearnu farmakokinetiku, a nakon intravenske infuzije koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže dosegnute su u roku od 0,5 sata. Na temelju simulacije modela, farmakokinetički parametri nisu ovisili o vremenu (tj. nisu se mijenjali od ciklusa do ciklusa) i uz taj režim doziranja nije opažena akumulacija. Vezanje decitabina na proteine plazme zanemarivo je (< 1 %). Volumen distribucije decitabina u stanju dinamičke ravnoteže (Vd_{ss}) velik je u bolesnika s rakom, što ukazuje na distribuciju u periferna tkiva. Nije nađen dokaz za ovisnost o dobi, klirensu kreatinina, ukupnom bilirubinu ili bolesti.

Biotransformacija
Unutar stanice, decitabin se aktivira sekvencijskom fosforilacijom aktivnošću fosfokinaze u odgovarajući trifosfat koji se zatim inkorporira u DNA pomoću DNA polimeraze. Podaci za metabolizam *in vitro* i rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da sustav citokroma P450 nije uključen u metabolizam decitabina. Primarni put metabolizma vjerojatno je putem deaminacije posredstvom citidin deaminaze u jetri, bubregu, epitelu crijeva i krvi. Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi pokazali su da je nepromijenjeni decitabin u plazmi odgovoran za približno 2,4 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. Za glavne cirkulirajuće metabolite ne vjeruje se da su farmakološki aktivni. Prisutnost tih metabolita u mokraći, zajedno s visokim ukupnim tjelesnim klirensom i malim izlučivanjem nepromijenjenog decitabina u mokraći (~4 % doze) ukazuju da se decitabin znatno metabolizira *in vivo*. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da decitabin ne inhibira ni ne inducira enzime CYP 450 čak niti pri plazmatskim koncentracijama višim od 20 puta od terapijskog maksimuma (C_{max}). Dakle, ne očekuju se CYP-om posredovane metaboličke interakcije lijeka i nije vjerojatno da bi decitabin stupio u interakciju s lijekovima metaboliziranim tim metaboličkim putovima. Osim toga, *in vitro* podaci pokazuju da je decitabin slab supstrat za P-gp.

Eliminacija
Prosječna brzina uklanjanja iz plazme nakon intravenske primjene u ispitanika s karcinomom iznosila je > 200 l/h uz umjerenu varijabilnost među ispitanicima (koeficijent varijacije [CV] približno je 50 %). Čini se da izlučivanje nepromijenjenog lijeka ima samo manju ulogu u eliminaciji decitabina.

Rezultati dobiveni ispitivanjem masene bilance s radioaktivnim ^{14}C-decitabinom u bolesnika s karcinomom, pokazali su da se 90 % primijenjene doze decitabina (4 % nepromijenjenog lijeka) izlučuje u mokraći.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Učinci oštećenja bubrežne funkcije ili funkcije jetre, spola, dobi ili rasne pripadnosti na farmakokinetiku decitabina nisu službeno proučavani. Podaci o posebnim populacijama dobiveni su na temelju farmakokinetičkih podataka iz 3 gore spomenuta ispitivanja te iz jednog ispitivanja faze I provedenog u ispitanika s mijelodisplastičnim sindromom (N = 14; 15 mg/m^2 x 3-satna primjena svakih 8 sati x 3 dana).

Starije osobe
Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da farmakokinetika decitabina ne ovisi o dobi (ispitivani dobni raspon od 40 do 87 godina; medijan 70 godina).

Pedijatrijska populacija
Populacijska farmakokinetička analiza decitabina pokazala je da nakon uzimanja u obzir veličine tijela, nema razlike između farmakokinetičkih parametara decitabina u pedijatrijskih bolesnika s AML naspram odraslih s AML ili MDS.

Spol
Analiza populacijske farmakokinetike decitabina nije pokazala klinički relevantnu razliku između muškaraca i žena.

Rasa
Većina bolesnika u ispitivanjima bili su bijelci. Međutim, analiza populacijske farmakokinetike decitabina pokazala je da rasna pripadnost nema očiti učinak na izloženost decitabinu.

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika decitabina nije službeno ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Rezultati ispitivanja masene bilance u ljudi te gore spomenuti *in vitro* pokusi pokazali su da nije vjerojatno da su CYP enzimi uključeni u metabolizam decitabina. Osim toga, ograničeni podaci analize populacijske farmakokinetike nisu pokazali značajne ovisnosti farmakokinetičkih parametara o ukupnoj koncentraciji bilirubina unatoč velikom rasponu razina ukupnog bilirubina. Stoga nije vjerojatno da u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre postoji utjecaj na izloženost decitabinu.

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika decitabina nije službeno ispitivana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Analiza populacijske farmakokinetike na ograničenim podacima za decitabin nije pokazala značajne ovisnosti farmakokinetičkih parametara o normaliziranom klirensu kreatinina, pokazatelju bubrežne funkcije. Stoga nije vjerojatno da u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega postoji utjecaj na izloženost decitabinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Službena ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s decitabinom. Dokaz iz literature pokazuje da decitabin ima kancerogeni potencijal. Podaci dobiveni u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* pružaju dovoljno dokaza da decitabin ima genotoksični potencijal. Literaturni podaci također pokazuju da decitabin ima štetne učinke na sve aspekte reprodukcijskog ciklusa uključujući plodnost, embrio-fetalni razvoj i razvoj poslije poroda. Ispitivanja toksičnosti provedena nakon više ciklusa s ponovljenom dozom u štakora i kunića pokazala su da je primarna toksičnost bila mijelosupresija, uključujući učinke na koštanu srž, što je bilo reverzibilno po prestanku liječenja. Gastrointestinalna toksičnost također je bila opažena, a u muškaraca i atrofija testisa koja se za vrijeme planiranih razdoblja oporavka nije promijenila. Primjena decitabina u tek okoćenih/mladih štakora pokazala je profil opće toksičnosti sličan onom u starijih štakora. Prilikom liječenja novorođenih/mladih štakora dozama koje izazivaju mijelosupresiju, nije bilo utjecaja na neurobihevioralni razvoj i reproduktivni kapacitet. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kalijev dihidrogenfosfat (E340)
natrijev hidroksid (E524)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina
Unutar 15 minuta od rekonstitucije, koncentrat se mora dalje razrijediti (u 10 ml sterilne vode za injekcije) hladnom infuzijskom otopinom (2 °C – 8 °C). Tako pripremljenu razrijeđenu otopinu za intravensku infuziju mora se čuvati na temperaturi 2 °C – 8 °C do najviše 7 sati, a nakon toga do 3 sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) prije primjene.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 20 ml od prozirnog bezbojnog stakla tipa I, zatvorena sivim klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s crvenom „*flip-off*“ kapicom i sadrži 50 mg decitabina. Bočice mogu, ali i ne moraju biti obložene zaštitnom ovojnicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporuke za sigurno rukovanje lijekom
Potrebno je izbjegavati dodir otopine s kožom te se moraju nositi zaštitne rukavice. Valja se pridržavati standardnih postupaka za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

Postupak rekonstitucije
Prašak treba aseptički rekonstituirati s 10 ml vode za injekcije. Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži približno 5 mg decitabina, pH od 6,7 do 7,3. Unutar 15 minuta od rekonstitucije, otopinu se mora dalje razrijediti s hladnom infuzijskom otopinom, (9 mg/ml [0,9 %-tnom] otopinom natrijevog klorida za injekcije ili s 5 %-tnom otopinom glukoze za injekcije), do konačne koncentracije od 0,15 do 1,0 mg/ml. Za rok valjanosti i mjere opreza pri čuvanju nakon rekonstitucije vidjeti dio 6.3.

Nakon rekonstitucije, otopina je bistra do blijedo opalescentna. Otopina je u biti bez čestica stranih tvari koje se mogu uočiti vizualnim pregledom.

Decitabin EVER Pharma se ne smije davati kao infuzija kroz isti intravenski pristup/liniju s drugim lijekovima.

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO

Zbrinjavanje
Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-971469001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.04.2026.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
15 - 04 - 2026
ODOBRENO