

BULA (CCDS 0812)

DACOGEN[®]

decitabina

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável intravenosa em frasco-ampola de uso único. Embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 50 mg de decitabina.

Excipientes: fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio.

Após reconstituição asséptica com 10 mL de água estéril para injeção, cada mL do concentrado da solução contém 5 mg de decitabina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A decitabina é um medicamento antineoplásico que inibe enzimas do DNA levando à supressão do tumor.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

DACOGEN[®] é indicado para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica, tratada ou não tratada anteriormente.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

DACOGEN[®] não deve ser utilizado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à decitabina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

O uso de **DACOGEN**[®] é contraindicado durante a amamentação.

Advertências

Mielossupressão

No tratamento com **DACOGEN**[®] pode ocorrer exacerbação da mielossupressão (inibição da medula óssea) e complicações da mielossupressão que geralmente ocorrem em pacientes que possuem Síndrome Mielodisplásica.

Insuficiência hepática

O uso de **DACOGEN**[®] em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecido. Deve-se ter cuidado ao administrar **DACOGEN**[®] a

pacientes com insuficiência hepática e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Insuficiência renal

Não foi estudado o uso de **DACOGEN**[®] em pacientes com insuficiência renal grave. Deve-se ter cuidado na administração de **DACOGEN**[®] a pacientes com insuficiência renal grave e esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Doença cardíaca

A segurança e a eficácia de **DACOGEN**[®] não foram estabelecidas para pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença cardíaca clinicamente instável.

DACOGEN[®] e Vacinação

Qualquer agente terapêutico mielossupressor (inibidor da medula óssea) anticâncer pode impactar na resposta da vacinação. A aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve

ocorrer após 2 semanas ou mais a fim de minimizar tal risco.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do **DACOGEN**[®] na capacidade de dirigir veículos ou utilizar máquinas. Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar reações adversas durante o tratamento, tais como anemia, fadiga e tontura. Portanto, recomenda-se

cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e Amamentação

O uso de **DACOGEN**[®] é contraindicado durante a amamentação.

Gravidez: Durante o tratamento com **DACOGEN**[®], você não deve engravidar e, portanto, medidas contraceptivas efetivas devem ser utilizadas.

Se você estiver em idade reprodutiva, seu médico deverá orientá-la a procurar orientação com relação à criopreservação (congelamento) de oócitos antes de iniciar o tratamento com **DACOGEN[®]**.

Amamentação: Não é conhecido se a decitabina ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Portanto, se o tratamento com **DACOGEN[®]** for necessário, a amamentação deve ser descontinuada.

Uso em Homens

Os homens devem ser aconselhados a não conceber enquanto estiverem recebendo **DACOGEN**[®] e nos 3 meses seguintes ao término do tratamento. Por causa da possibilidade de infertilidade como consequência do tratamento com **DACOGEN**[®], os homens devem ser aconselhados a procurar orientação sobre conservação de esperma antes de qualquer tratamento.

Interações Medicamentosas

Pode ocorrer interação medicamentosa do uso combinado de **DACOGEN[®]** com outros medicamentos que também são ativados por fosforilação sequencial, como por exemplo, a citarabina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe

imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento não é indicado para crianças.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista quanto ao aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico.

Pode ser perigoso para a sua saúde.

**COMO DEVO USAR ESTE
MEDICAMENTO?**

Aspecto Físico

DACOGEN[®] é um pó liofilizado estéril de cor branca à quase branca.

Como usar

DACOGEN[®] é administrado diluído em soro por injeção na veia (infusão intravenosa).

DACOGEN[®] deve ser administrado sob a supervisão de médicos com experiência no uso de agentes quimioterápicos. **DACOGEN**[®] não é um medicamento vesicante ou irritante. Se ocorrer extravasamento de **DACOGEN**[®], os protocolos da Instituição para o manejo de drogas de administração intravenosa devem ser seguidos.

Dosagem

A dose será calculada pelo médico, de acordo com sua altura e peso.

Dosagem 3 dias

Um ciclo de tratamento com **DACOGEN**[®] consiste de um total de 9 doses, ou seja, uma dose a cada 8 horas por 03 dias consecutivos. Cada dose deve ser administrada diluída em soro em infusão lenta de 3 horas. Um novo ciclo se repete a cada 6 semanas.

O médico pode mudar a dosagem, bem como o intervalo entre os ciclos e as doses durante o tratamento e decidirá o número total de ciclos que você vai

precisar, dependendo de sua resposta ao tratamento.

Dosagem 5 dias

Um ciclo de tratamento com **DACOGEN**[®] consiste de um total de 5 doses, ou seja, uma dose por dia durante 5 dias consecutivos. Cada dose deve ser administrada diluída em soro em infusão lenta de 1 hora. Um novo ciclo se repete a cada 4 semanas.

O médico pode mudar a dosagem, bem como o intervalo entre os ciclos e as doses durante o

tratamento e decidirá o número total de ciclos que você vai precisar, dependendo de sua resposta ao tratamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

As reações adversas ao medicamento relatadas durante os estudos clínicos com **DACOGEN**[®] estão listadas a seguir por categoria de frequência.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): pneumonia, neutropenia febril (diminuição do

número de leucócitos e temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos), trombocitopenia (diminuição da contagem de plaquetas), anemia, leucopenia (diminuição do número de leucócitos), dor de cabeça, epistaxe (sangramento nasal), diarreia, vômito, estomatite, náusea, pirexia (febre).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): choque séptico, sepse, sinusite,

pancitopenia (diminuição de todas as células sanguíneas), hipersensibilidade (alergia), incluindo reação anafilática.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet).

Experiência pós-comercialização

Não foram identificadas reações adversas adicionais ao medicamento durante a análise do

banco de dados de segurança pós-comercialização.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Não há experiência direta de superdose em humanos. Não há antídoto específico para tratamento de doses excessivas do medicamento.

Entretanto, dados de ensaios clínicos iniciais e publicados na literatura com doses 20 vezes maiores do que as atuais doses terapêuticas relataram aumento da mielossupressão (inibição da

medula óssea), incluindo neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos) e trombocitopenia (diminuição na contagem de plaquetas) prolongadas. A toxicidade provavelmente irá se manifestar como exacerbações de reações adversas, principalmente mielossupressão .

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar os frascos-ampola sob refrigeração (2°C a 8°C).

Após reconstituição: quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2°C a 8°C) e guardada entre 2°C a 8°C por no máximo 7 horas até a administração.

**TODO MEDICAMENTO DEVE
SER MANTIDO FORA DO
ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS

FARMACOLÓGICAS

Propriedades

farmacodinâmicas

A decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) é um análogo do nucleosídeo citosina que inibe seletivamente as metiltransferases do DNA em doses baixas, resultando em hipometilação do gene promotor que pode resultar na reativação de genes

supressores de tumor, indução de diferenciação celular ou senescência celular, seguida de morte programada da célula.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da decitabina na população foram obtidos a partir de 3 estudos clínicos, utilizando os esquemas posológicos de 5 dias e 3 dias. No esquema posológico de 5 dias a farmacocinética da decitabina foi avaliada no quinto dia do primeiro ciclo de tratamento. A dose total

por ciclo foi de 100 mg/m^2 . No esquema posológico de 3 dias, a farmacocinética da decitabina foi avaliada após a primeira dose de cada dia de administração, no primeiro ciclo de tratamento. A dose total por ciclo foi de 135 mg/m^2 .

Distribuição: A farmacocinética da decitabina seguindo uma administração intravenosa de 1 hora (esquema posológico de 5 dias) ou 3 horas (esquema posológico de 3 dias) de infusão

foi descrita como um modelo linear de dois compartimentos, caracterizado por eliminação rápida do medicamento do compartimento central e por distribuição relativamente lenta do compartimento periférico. Para um paciente típico (70 kg de peso/1,73 m² de área de superfície corpórea) os parâmetros farmacocinéticos da decitabina estão listados a seguir:

Tabela 1: Resumo da Análise Farmacocinética da População para Pacientes Típicos

(esquema posológico de 5 dias e de 3 dias)

Parâmetro	Esquema de 5 dias		Esquema de 3 dias	
	Valor Estimado	IC de 95 %	Valor Estimado	IC de 95 %
$C_{máx}$ (ng/mL)	107	88,5 – 129	42,3	35,2 – 50,6
AUC_{cum} (ng.h/mL)	580	480 – 695	1161	972 – 1390
$t_{1/2}$ (min)	68,2	54,2 – 79,6	67,5	53,6 – 78,8
Vd_{ss} (L)	116	84,1 –	49,6	34,9 –

		153		65, 5
CL (L/h)	298	249	201	168
		-		-
		359		241

AUC= área sob a curva da concentração plasmática-tempo;
 CL= depuração corporal total;
 $C_{m\acute{a}x}$ = concentração máxima observada; $t_{1/2}$ = meia-vida de eliminação; Vd_{ss} = volume de distribuição médio no estado de equilíbrio.

A decitabina exibe farmacocinética linear e após infusão intravenosa, as concentrações no estado de

equilíbrio são atingidas dentro de 0,5 horas. Com base no modelo, os parâmetros farmacocinéticos foram independentes do tempo (ou seja, não alteraram de ciclo para ciclo) e nenhum acúmulo foi observado com o regime de dose. A ligação às proteínas plasmáticas da decitabina é insignificante (<1%). O volume de distribuição médio da decitabina no estado de equilíbrio ($V_{d_{ss}}$) em pacientes com câncer é elevado, indicando uma distribuição do medicamento em tecidos periféricos. Não há

evidências de uma correlação com fatores como idade, depuração da creatinina, bilirrubina total ou doença.

Metabolismo: Intracelularmente a decitabina é ativada por fosforilação sequencial ao trifosfato correspondente através de atividade de fosfoquinase, que é então incorporado pela DNA polimerase. Considerando os dados de metabolismo *in vitro*, os resultados do estudo de balanço de massa em humanos indicaram

que o sistema do citocromo P450 não está envolvido no metabolismo da decitabina. A via metabólica primária provavelmente é por desaminação através da citidina desaminase no fígado, rins, epitélio intestinal e sangue. Os resultados do estudo de balanço de massa em humanos demonstraram que a decitabina inalterada no plasma representou aproximadamente 2,4% da radioatividade total no plasma. A maioria dos metabólitos circulantes aparentemente não

possui atividade farmacológica. A presença desses metabólitos na urina, a elevada depuração corporal total e a baixa excreção urinária do fármaco inalterado pela urina ($\sim 4\%$ da dose) indicam que a decitabina é apreciavelmente metabolizada *in vivo*. Além disso, os dados *in vitro* demonstram que a decitabina é um substrato fraco da P-gp.

Eliminação: A depuração plasmática média após a administração intravenosa em

pacientes com câncer foi de >200 L/h e a variabilidade interpacientes foi moderada (coeficiente de variação [CV] de aproximadamente 50%). A excreção do fármaco inalterado parece ter um papel menor na eliminação da decitabina.

Os resultados do estudo de balanço de massa com ^{14}C -decitabina radioativa em pacientes com câncer demonstraram que 90% da dose de decitabina administrada é excretada na urina (4% do medicamento inalterado).

Informações adicionais em populações especiais

Os efeitos da insuficiência renal ou hepática, sexo, idade ou etnia nos parâmetros farmacocinéticos da decitabina não foram formalmente estudados. As informações de parâmetros farmacocinéticos em populações especiais foram derivadas dos estudos clínicos conduzidos para o medicamento.

Idosos

A análise farmacocinética da população demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos da decitabina não são dependentes da idade (faixa estudada de 40 a 87 anos; mediana de 70 anos).

Sexo

A análise farmacocinética da decitabina na população não demonstrou qualquer diferença clínica relevante entre mulheres e homens.

Etnia

A população mais estudada foi a caucasiana. Entretanto, a análise dos parâmetros farmacocinéticos da decitabina na população indicou que a etnia aparentemente não afeta a exposição à decitabina.

Insuficiência hepática

Os parâmetros farmacocinéticos da decitabina em pacientes com insuficiência hepática não foram formalmente estudados. Os resultados do estudo de balanço de massa em humanos e experimentos *in vitro* mencionados

anteriormente indicaram que as enzimas CYP aparentemente não estão envolvidas no metabolismo da decitabina. Além disso, os dados limitados da análise farmacocinética da população indicaram que não há relação significativa dos parâmetros farmacocinéticos com a concentração total de bilirrubina, apesar da ampla faixa dos níveis totais de bilirrubina. Portanto, não é esperado que a exposição à decitabina seja afetada em

pacientes com comprometimento da função hepática.

Insuficiência renal

Os parâmetros farmacocinéticos da decitabina em pacientes com insuficiência renal não foram formalmente estudados. Os dados limitados da análise farmacocinética da população indicaram que não há relação significativa dos parâmetros farmacocinéticos com a depuração da creatinina normalizada, um indicador da função renal.

Portanto, não é esperado que a exposição à decitabina seja afetada em pacientes com comprometimento da função hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com a decitabina. As evidências da literatura indicam que a decitabina possui potencial carcinogênico.

Os dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* fornecem evidências

suficientes que a decitabina possui potencial genotóxico.

Dados da literatura também indicam que a decitabina apresenta efeitos adversos em todos os aspectos do ciclo reprodutivo, incluindo fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal e desenvolvimento pós-natal.

Estudos de toxicidade de doses repetidas em múltiplos ciclos em ratos e coelhos indicaram que a toxicidade principal foi mielossupressão, incluindo efeitos na medula óssea, que foi

reversível com a cessação do tratamento. Também foi observada toxicidade gastrointestinal e, em machos, atrofia testicular que não reverteu durante os períodos de recuperação programados. A administração da decitabina em ratos neonatos/jovens demonstrou um perfil geral de toxicidade comparável à administração em ratos mais velhos. O desenvolvimento neurocomportamental e a capacidade reprodutiva não foram

afetados quando ratos neonatos/jovens foram tratados com níveis de doses que induzem a mielossupressão.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Estudo de Fase II (DACO-020): Esquema posológico de 5 dias

Um estudo multicêntrico, aberto, de braço único (DACO-020) foi conduzido para avaliar a eficácia de **DACOGEN**[®] em pacientes com SMD com qualquer subtipo FAB.

Neste estudo, 99 pacientes com escore prognóstico IPSS Intermediário-1, Intermediário-2 ou de alto risco receberam **DACOGEN**[®] no regime de 5 dias, na dose de 20 mg/m² diariamente por infusão intravenosa de 1 hora nos Dias 1 a 5, a cada 4 semanas (1 ciclo). Os resultados foram consistentes com os resultados do estudo de Fase 3 e resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia de **DACOGEN**[®] no estudo de fase 2 DACO-020

Parâmetro	DACOGEN[®] (n=99)
Taxa de Resposta Geral (RC+mRC+RP)	33 (33%)
Remissão completa (RC)	17 (17%)
Remissão Completa Medular	16 (16%)
Taxa de Melhora Global (RC+mRC+RP+MH)	51 (52%)

RC = remissão completa; mRC = remissão completa medular; RP = remissão parcial; MH =melhora hematológica.

Fonte: DACO-020 CSR.

- Estudo de Fase III (D-0007):

Esquema posológico de 3 dias

Um estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado (D-0007) avaliou **DACOGEN**[®] em 170 indivíduos com SMD atendendo os critérios de classificação FAB e IPSS de alto risco, Intermediário-2 e Intermediário-1. **DACOGEN**[®] foi administrado no esquema de 3 dias, na dose de 15 mg/m², por infusão intravenosa contínua durante 3 horas, repetida a cada 8

horas por 3 dias consecutivos, a cada ciclo de 6 semanas.

No estudo clínico de Fase III, remissões completas (RC) e parciais (RP) foram observadas em todos os subgrupos do Sistema de Escore de Prognóstico Internacional (IPSS). Entretanto, um efeito superior foi ainda mais evidente nos subgrupos de pacientes classificados como Intermediário-2 (Int-2) e Alto Risco, veja Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia por Subgrupo
IPSS no estudo D-0007

Subgr upo IPSS	DACOGEN[®]		Cuidados de suporte	
	Taxa de respo sta global (RC + RP)	Temp o media no (dias) até LMA ou óbito	Taxa de respo sta global (RC + RP)	Temp o media no (dias) até LMA ou óbito
Todos	15/89	340	0/81	219

pacientes	(17%)			
Int-2 e Alto Risco	11/61 (18%)	335	0/57	189
Int-2	7/38 (18%)	371	0/36	263
Alto Risco	4/23 (17%)	260	0/21	79

LMA – Leucemia Mielóide Aguda;
 RC = remissão completa; IPSS = Sistema de Escore Prognóstico Internacional; Int-2 =

Intermediário-2; RP = Remissão parcial.

Fonte: D-0007 CSR.

INDICAÇÕES

DACOGEN[®] é indicado para o tratamento de pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD), tratados e não tratados previamente, SMD de novo e secundárias de todos os subtipos da classificação FAB (Franco-Americano-Britânica) e grupos Intermediário-1, Intermediário-2 e

de Alto Risco do Sistema de Escore Prognóstico Internacional (IPSS).

CONTRAIINDICAÇÕES

DACOGEN[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à decitabina ou a qualquer componente da fórmula e durante a lactação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Devem ser adotados os procedimentos-padrões de manuseio de agentes antineoplásicos, bem como o uso de luvas protetoras para evitar o contato da solução com a pele.

DACOGEN[®] deve ser reconstituído assepticamente com 10 mL de água estéril para injeção. Após a reconstituição, cada mL contém aproximadamente 5,0 mg de decitabina em pH entre 6,7 e 7,3.

Imediatamente após a reconstituição, a solução deve ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% injetável, solução de glicose a 5% injetável ou solução de Ringer Lactato injetável, até uma concentração final do fármaco de 0,1 a 1,0 mg/mL.

Quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2°C a 8°C) e guardada entre 2°C e 8°C por no máximo 7 horas até a administração.

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com os requerimentos locais.

DACOGEN[®] não é um medicamento vesicante ou irritante. Se ocorrer extravasamento de **DACOGEN**[®], os protocolos da Instituição para o manejo de drogas de administração intravenosa devem ser seguidos

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. **DACOGEN**[®] não deve ser infundido com outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

POSOLOGIA

DACOGEN[®] deve ser administrado sob a supervisão de médicos com experiência no uso de agentes quimioterápicos .

DACOGEN[®] é administrado por infusão intravenosa. Não é necessário cateter venoso central.

DACOGEN[®] deve ser reconstituído com 10 mL de água estéril para injeção. A solução reconstituída é diluída ainda mais numa solução de Cloreto de Sódio 0,9%, de Glicose 5% ou Ringer Lactato.

Pré-medicação para a prevenção de náuseas e vômitos não é recomendada rotineiramente, mas pode ser administrada se necessário.

Há dois esquemas posológicos recomendados para a administração de **DACOGEN**[®]. Para cada esquema, recomenda-se que os pacientes sejam tratados por no mínimo 4 ciclos. Entretanto, a resposta pode levar mais do que 4 ciclos para ser obtida. Nos estudos de Fase II, com o esquema posológico de 5 dias, o tempo mediano para resposta foi 3,5 ciclos. No estudo de Fase III, com esquema posológico de 3 dias, o tempo

mediano para a resposta (remissão parcial ou completa), de acordo com os critérios do *International Working Group* (IWG 2000) que inclui independência transfusional, foi de 3 ciclos de tratamento. O tratamento deve ser continuado enquanto o paciente apresentar resposta, se beneficiar do tratamento ou exibir doença estável, isto é, na ausência de progressão evidente.

Se após 4 ciclos os valores hematológicos do paciente (por exemplo, contagem de plaquetas

ou contagem absoluta de neutrófilos) não retornarem aos valores de pré-tratamento ou se ocorrer progressão da doença (contagem crescente de blastos periféricos ou piora na contagem de blastos medulares), o paciente pode ser considerado um não-responder e opções terapêuticas alternativas ao **DACOGEN**[®] devem ser consideradas.

Esquema posológico de 3 dias

Em um único ciclo de tratamento, **DACOGEN**[®] deve ser administrado

numa dose fixa de 15 mg/m^2 de superfície corpórea, durante um período de 3 horas, a cada 8 horas, durante 3 dias consecutivos (ou seja, um total de 9 doses por ciclo de tratamento). Este ciclo é repetido aproximadamente a cada 6 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente e da toxicidade observada. A dose total diária não deve ultrapassar 45 mg/m^2 e a dose total por ciclo de tratamento não pode ultrapassar 135 mg/m^2 . Se uma dose é omitida, o tratamento deve ser

retomado o mais rapidamente possível.

Esquema de Dose Modificada de 5 dias para paciente ambulatorial

A decitabina pode ser administrada em uma posologia de 20 mg/m² com infusão IV de 1 hora, diariamente por 5 dias consecutivos (ou seja, um total de 5 doses por ciclo). A quantidade total por curso é de 100 mg/m². Não haverá escalonamento de dose para a decitabina. Os ciclos

serão administrados a cada 4 semanas. A dose total diária não deverá exceder 20 mg/m^2 e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m^2 .

Em alguns casos, a resposta à decitabina é somente observada após múltiplos cursos de tratamento. Portanto, para maximizar a possibilidade de resposta ao tratamento, recomenda-se que os pacientes sejam tratados por um mínimo de 4 ciclos. Entretanto, a remissão completa ou parcial pode levar

mais de 4 ciclos. O tratamento pode ser continuado enquanto o paciente se beneficiar, isto é, na ausência evidente de progressão da doença ou de toxicidade intolerável.

Antes de cada dose de decitabina, o paciente poderá ser avaliado em relação a possíveis toxicidades que possam ter ocorrido após as doses anteriores e que são pelo menos possivelmente relacionadas, na opinião do médico. Todas as toxicidades estabelecidas previamente ou novas toxicidades

observadas a qualquer momento podem ser gerenciadas conforme descrito a seguir.

Manejo da Mielosupressão e complicações associadas

A mielosupressão e eventos relacionados à mielosupressão (trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febril) são comuns tanto em pacientes em tratamento como não tratados para SMD. Complicações da mielosupressão incluem infecções e sangramentos. O tratamento

deve ser modificado em pacientes com mielossupressão e complicações associadas, conforme descrito a seguir:

a) Esquema posológico de 5 dias

A redução da dose não é recomendada nesta configuração clínica para otimizar o benefício do paciente. A dose deve ser atrasada da seguinte forma:

a.1) Modificação de dose nos primeiros 3 ciclos

Durante os primeiros ciclos de tratamento, citopenias de graus 3 e 4 são comuns e podem não representar progressão da SMD. As citopenias pré-tratamento podem não melhorar após o ciclo 3.

Para os três primeiros ciclos, a fim de otimizar o benefício ao paciente na presença de neutropenia moderada (contagem absoluta de neutrófilos $<1000/\text{mcL}$), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com dose completa e intervalo padrão entre

os ciclos. A profilaxia antimicrobiana concomitante, de acordo com as diretrizes institucionais, pode ser administrada até a recuperação dos granulócitos para um valor acima de 500/mcL. O médico deve considerar também a necessidade da administração precoce de fatores de crescimento durante este período, para a prevenção ou tratamento de infecções em pacientes com SMD.

De forma semelhante, para otimizar o benefício para o

paciente na presença de trombocitopenia moderada (contagem de plaquetas <25.000/mcL), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com dose completa, com intervalo padrão entre os ciclos e administração concomitante de transfusão de plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

a.2) Modificação de dose após o Ciclo 3

A dose de decitabina pode ser atrasada nos casos em que qualquer uma das seguintes toxicidades sejam consideradas ao menos possivelmente relacionadas ao tratamento:

- Complicações associadas à mielossupressão grave (infecções que não são resolvidas com tratamento anti-infeccioso adequado, sangramento não resolvido com tratamento adequado);
- Mielossupressão prolongada, definida como medula

hipocelular (celularidade de 5% ou menos) sem evidência de progressão da doença por 6 semanas ou mais, após o início do curso de tratamento.

A dose será descontinuada se a recuperação hematológica (contagem absoluta de neutrófilos >1.000/mcL e plaquetas >50.000/mcL) de um ciclo de tratamento anterior com **DACOGEN**[®], com citopenia(s) persistente(s) sendo considerada(s) relacionada(s) à

administração do medicamento, necessitar mais de 8 semanas. O paciente deve ser avaliado quanto à progressão da doença (por aspirados de medula óssea) dentro de 7 dias após o término das 8 semanas. Entretanto, para os pacientes que receberam tratamento por pelo menos 6 ciclos e que continuaram a obter benefícios da terapia, um atraso prolongado além de 8 semanas pode ser permitido, na ausência de progressão da doença, a critério do médico.

b) Esquema posológico de 3 dias

b.1) Modificação de dose nos primeiros 3 ciclos

Durante os primeiros ciclos de tratamento, citopenias de graus 3 e 4 são comuns e podem não representar progressão da SMD.

As citopenias pré-tratamento podem não melhorar após o ciclo 3.

Para os três primeiros ciclos, a fim de otimizar o benefício na presença de neutropenia

moderada (contagem absoluta de neutrófilos $<1.000/\text{mcL}$), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com dose completa e intervalo padrão entre os ciclos. A profilaxia antimicrobiana concomitante, de acordo com as diretrizes institucionais, pode ser administrada até a recuperação dos granulócitos para um valor acima de $500/\text{mcL}$. O médico deve considerar também a necessidade da administração precoce de fatores de crescimento durante

este período, para a prevenção ou tratamento de infecções em pacientes com SMD.

De forma semelhante, para otimizar o benefício para o paciente na presença de trombocitopenia moderada (contagem de plaquetas $<25.000/\text{mcL}$), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com dose completa, com intervalo padrão entre os ciclos e administração concomitante de transfusão de

plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

b.2) Modificação de dose após o Ciclo 3

Se a recuperação hematológica (contagem absoluta de neutrófilos $>1.000/\text{mCL}$ e plaquetas $>50.000/\text{mCL}$) de um ciclo de tratamento anterior com **DACOGEN[®]**, com citopenia(s) persistente(s) sendo considerada(s) relacionada(s) à administração do medicamento,

necessitar mais de 6 semanas, então, o próximo ciclo de **DACOGEN**[®] deve ser atrasado e a dose reduzida pelo algoritmo a seguir. Toda redução da dose que ocorrer deve permanecer em efeito durante o tratamento, não devendo haver re-escalamento da dose.

- Recuperação exigindo mais de 6 semanas, mas menos de 8 semanas - a administração de **DACOGEN**[®] deve ser atrasada por até 2 semanas e a dose

reduzida para 11 mg/m^2 a cada 8 horas ($33 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$) ao reiniciar o tratamento;

- Recuperação exigindo mais de 8 semanas, mas menos de 10 semanas - a dose de **DACOGEN**[®] deve ser atrasada por até mais duas semanas e reduzida para 11 mg/m^2 a cada 8 horas ($33 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$) ao reiniciar o tratamento e mantida nos ciclos subsequentes, conforme clinicamente indicado.

- Recuperação exigindo mais de 10 semanas – o tratamento deve ser descontinuado e os pacientes devem ser avaliados quanto à progressão da doença (por aspiração da medula óssea) dentro de 7 dias após o término das 10 semanas. Entretanto, para pacientes que foram tratados por pelo menos 6 ciclos e que continuam a se beneficiar do tratamento, um atraso prolongado além das 10 semanas pode ser permitido, na ausência de progressão, a critério do

médico responsável pelo
tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Mielossupressão

A mielossupressão e suas complicações, incluindo infecções e sangramento, que ocorrem em pacientes com SMD, podem ser exacerbadas pelo tratamento com **DACOGEN**[®]. A mielossupressão causada pelo **DACOGEN**[®] é reversível. Hemograma completo e contagem de plaquetas devem ser realizados regularmente, quando

indicados clinicamente e antes de cada ciclo de tratamento. Na presença de mielossupressão ou de suas complicações, o tratamento com **DACOGEN**[®] pode ser interrompido, a dose reduzida ou medidas de suporte instituídas, como recomendado na posologia.

Insuficiência hepática

O uso de **DACOGEN**[®] em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecido. Deve-se ter cuidado ao administrar **DACOGEN**[®] a

pacientes com insuficiência hepática e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Insuficiência renal

Não foi estudado o uso de **DACOGEN**[®] em pacientes com insuficiência renal grave. Deve-se ter cuidado na administração de **DACOGEN**[®] a pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina [CrCl] <30 mL/min) e esses pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Doença cardíaca

Pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença cardíaca clinicamente instável foram excluídos dos estudos clínicos e, portanto, a segurança e a eficácia de **DACOGEN**[®] não foram estabelecidas para estes pacientes.

DACOGEN[®] e Vacinação

Qualquer agente terapêutico mielossupressor anticâncer pode

impactar na resposta da vacinação.

Os efeitos da decitabina na metilação do DNA permanece por pelo menos 2 semanas após a dose. Como o existe risco da interação durante este período, a aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve ocorrer após 2 semanas ou mais a fim de minimizar tal risco.

Gravidez (Categoria: D) e lactação

Gravidez

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a fazer uso de medidas contraceptivas eficazes e evitar a gestação enquanto estiverem sendo tratadas com **DACOGEN**[®]. O período de tempo considerado seguro para engravidar após o tratamento com **DACOGEN**[®] não é conhecido. Não existem dados suficientes sobre o uso de **DACOGEN**[®] em mulheres grávidas. Estudos demonstram

que a decitabina é teratogênica em camundongos e ratos.

O potencial risco em humanos é desconhecido. Baseando-se nos resultados dos estudos em animais e em seu mecanismo de ação, **DACOGEN**[®] não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se uma mulher engravidar enquanto estiver recebendo **DACOGEN**[®], a paciente deve ser avisada sobre o potencial dano ao

feto. As pacientes com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a procurar orientação com relação à criopreservação de oócitos antes de iniciar o tratamento com **DACOGEN[®]**.

Lactação

Não é conhecido se a decitabina ou seus metabólitos são excretados no leite materno. **DACOGEN[®]** é contraindicado durante a lactação. Portanto, se o tratamento com **DACOGEN[®]** for

necessário, a amamentação deve ser descontinuada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em homens

Os homens devem ser aconselhados a não conceber enquanto estiverem recebendo **DACOGEN[®]** e nos 3 meses

seguintes ao término do tratamento. Por causa da possibilidade de infertilidade como consequência do tratamento com **DACOGEN**[®], os homens devem ser aconselhados a procurar orientação sobre a conservação de esperma antes de qualquer tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos do **DACOGEN**[®] na capacidade de dirigir ou usar

máquinas. Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar reações adversas durante o tratamento, tais como anemia, fadiga e tontura. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos: do número total de pacientes tratados com **DACOGEN**[®] em um estudo de fase III, 61 dos 83 pacientes

tinham idade igual ou superior a 65 anos, e 21 dos 83 pacientes eram maiores de 75 anos. Nenhuma diferença global, em segurança ou eficácia, foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Outros relatos de estudos clínicos também não identificaram diferenças de resposta entre pacientes mais idosos e mais jovens, mas uma maior sensibilidade em alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada.

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Insuficiência hepática: não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática. A necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática não foi avaliada. Se ocorrer piora da função hepática, os pacientes

devem ser monitorados cuidadosamente.

Insuficiência renal: não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência renal. No entanto, os dados de estudos clínicos que incluíram pacientes com insuficiência leve a moderada não indicaram necessidade de ajuste de dose. Pacientes com insuficiência renal grave foram excluídos destes estudos.

INTERAÇÕES

MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo clínico formal sobre interações medicamentosas com decitabina foi conduzido.

Existe potencial para interação medicamentosa com outros agentes que também são ativados por fosforilação sequencial (via atividades da fosfoquinase intracelular) e/ou metabolizados por enzimas envolvidas na inativação da decitabina (por exemplo, citidina desaminase). Portanto, recomenda-se cautela se

estes medicamentos forem associados ao **DACOGEN**[®].

Efeitos de medicamentos coadministrados sobre a decitabina

Interações medicamentosas metabólicas mediadas por CYP450 não são esperadas, já que o metabolismo da decitabina não é mediado por este sistema, mas por desaminação oxidativa. O deslocamento da decitabina de sua ligação às proteínas plasmáticas por medicamentos

coadministrados é improvável, tendo em vista ser mínima a ligação da decitabina às proteínas plasmáticas (< 1%).

Dados *in vitro* indicam que a decitabina é um substrato glicoproteína-P (P-gp) fraco e, portanto, não propensa a interagir com inibidores de P-gp.

Efeitos da decitabina sobre medicamentos coadministrados

Tendo em vista a sua baixa ligação às proteínas plasmáticas *in vitro*

(<1%), é improvável que a decitabina desloque fármacos coadministrados de suas ligações às proteínas plasmáticas. Estudos *in vitro* demonstraram que a decitabina não inibe nem induz as enzimas CYP450 em mais do que 20 vezes a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) terapêutica observada. Assim, as interações medicamentosas metabólicas mediadas por CYP não são esperadas e é improvável que ocorra interação com agentes metabolizados por estas vias.

A decitabina se mostrou um inibidor fraco do transporte mediado por P-gp *in vitro* e, portanto, não se supõe que afete o transporte mediado por P-gp de medicamentos coadministrados.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais importantes e frequentes, que ocorrem tanto no regime de 5 dias como de 3 dias, são mielossupressão e aquelas que ocorrem em consequência da mielossupressão.

Dados de estudos clínicos

Ao longo desta seção são relatadas as reações adversas ao medicamento. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados potencialmente relacionados ao uso de **DACOGEN**[®], tendo como base a compreensão das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com **DACOGEN**[®] não pode ser plenamente estabelecida em casos isolados. Além disso, devido

ao fato dos estudos clínicos serem conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas durante os estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas obtidas em estudos realizados com outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas durante a prática clínica.

Reações Adversas ao Medicamento

A segurança de **DACOGEN**[®] foi avaliada em 682 indivíduos, em

estudos clínicos. Nestes estudos clínicos, **DACOGEN**[®] foi administrado seguindo os regimes de dose de 5 dias e 3 dias. As reações adversas ao medicamento relatadas durante esses estudos clínicos estão descritas resumidamente na Tabela 4. As reações adversas ao medicamento estão listadas por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas ao medicamento estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4: Reações Adversas ao Medicamento Identificadas com DACOGEN[®]

Sistema /Classe de Órgão	Frequência (todos os graus)	Reação Adversa ao Medicamento	Frequência	
			Todos os Graus ^a (%)	Grus 3-4 ^a (%)
Infecções	Muit	pneumonia	20	17

e infestações	o com um	*		
		infecções do trato urinário*	10	4
	Com um	choque séptico*	3	2
		sepse*	8	7
		sinusite	5	1
Distúrbios linfáticos e do sangue	Muito com um	neutropenia febril*	29	27
		neutropenia*	32	30
		trombocitopenia ^{b*}	35	33
		anemia	33	20
		leucopenia	14	12
	Com um	pancitopenia*	1	1
Distúrbios do sistema imunológico	Com um	hipersensibilidade, incluindo reação	4	<1

co		anafilática ^c		
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	dor de cabeça	20	1
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito comum	epistaxe	15	2
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	diarreia	31	2
		vômito	19	1
		estomatite	10	2
		náusea	38	1
Distúrbios do tecido subcutâneo e da	Incomum	dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome	<1	<1

pele		de Sweet)		
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum	pirexia	40	6

^a Critério de Terminologia para Grau de Eventos Adversos adotado pelo "National Cancer Institute";

^b Incluindo hemorragia relacionada à trombocitopenia, incluindo casos fatais;

^c Incluindo hipersensibilidade, hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, choque anafilático, reação anafilactoide e choque anafilactoide.

* Inclui eventos adversos com desfecho fatal.

Descrição das reações adversas ao medicamento

Reações Adversas Hematológicas

As reações adversas hematológicas mais comumente relatadas associadas ao tratamento com **DACOGEN**[®] incluem neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia e leucopenia.

Foram relatadas reações adversas graves relacionadas à infecções como choque séptico, sepse e

pneumonia, em pacientes tratados com **DACOGEN**[®].

Nos quadros de trombocitopenia grave, foram relatadas reações adversas relacionadas a sangramentos graves como hemorragia no Sistema Nervoso Central (1%) e hemorragia gastrointestinal (2%).

Reações adversas hematológicas devem ser gerenciadas por monitoramento de rotina da contagem de células sanguíneas e tratamento de suporte, conforme necessário. Tratamentos de

suporte incluem administração profilática de antibióticos e/ou fator de crescimento como suporte (exemplo, G-CSF) para neutropenia e transfusões para anemia ou trombocitopenia conforme as diretrizes institucionais. Para situações em que a administração de decitabina deve ser atrasada, ver orientação descrita em "POSOLOGIA".

Experiência pós-comercialização

Não foram identificadas reações adversas adicionais ao

medicamento durante a análise do banco de dados de segurança pós-comercialização.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

SUPERDOSE

Não há experiência direta de superdose humana e nenhum antídoto específico. Entretanto, dados de estudos clínicos iniciais e publicados na literatura com doses 20 vezes maiores do que as atuais doses terapêuticas relataram aumento da mielossupressão, incluindo neutropenia e trombocitopenia prolongadas. A toxicidade provavelmente irá se manifestar como exacerbações de reações adversas, principalmente mielossupressão. O tratamento da superdose deve ser de suporte.

ARMAZENAGEM

Conservar os frascos-ampola sob refrigeração (2°C a 8°C).

Após reconstituição: quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2°C a 8°C) e guardada entre 2°C e 8°C por no máximo 7 horas até a administração.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3390

Farm. Resp: Marcos R. Pereira -
CRF / SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG

FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo –
SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por: Pharmachemie B.V.
– Holanda do Norte - Haarlem –
Países Baixos (Holanda)

Embalado (emb. secundária) por:
Janssen Pharmaceutica N.V. –
Beerse - Bélgica

Importado por:
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
Rodovia Presidente Dutra, km 154
São José dos Campos – SP
CNPJ 51.780.468/0002-68

™ Marca de Indústria e Comércio.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

SAC 0800.7011851

www.janssen.com.br

Lote, Data de Fabricação e
Validade: Vide Cartucho.