

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
(decitabina)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.  
pó liofilizado para solução injetável

50 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Dacogen®**

pó liofilizado para solução injetável

decitabina

## APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável em frasco-ampola de uso único. Embalagem com 1 frasco-ampola com 50 mg de decitabina.

## USO INTRAVENOSO

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico (se necessário para ajuste de pH).

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DACOGEN®** é indicado para:

- o tratamento de pacientes adultos 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).
- o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) “de novo” ou secundária, recém diagnosticada, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A eficácia de **DACOGEN®** não foi completamente demonstrada em pacientes com idade inferior a 65 anos.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos Clínicos em Síndromes Mielodisplásicas

- **Estudo de Fase 2 (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/m<sup>2</sup> diariamente por infusão intravenosa em 1 hora nos Dias 1 ao 5 a cada 4 semanas (1 ciclo). Os resultados foram consistentes com os resultados do estudo de Fase 3 e resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Eficácia de **DACOGEN®** no estudo de Fase 2 DACO-020

Parâmetro	DACOGEN® (n=99)
Taxa de Resposta Global (RC+mRC+RP)	33 (33%)
Remissão Completa (RC)	17 (17%)
Remissão Completa Medular (mRC)	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 3 (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/m<sup>2</sup>, 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 3, remissões completas (RC) e parciais (RP) foram observadas em todos os subgrupos do Sistema de Escore Prognóstico Internacional (IPSS). Entretanto, um efeito benéfico superior foi ainda mais evidente nos subgrupos de pacientes classificados como Intermediário-2 (Int-2) e Alto Risco, veja Tabela 2.

**Tabela 2:** Eficácia por Subgrupo IPSS no estudo D-0007

Subgrupo IPSS	DACOGEN®		Cuidados de suporte	
	Taxa de resposta global (RC + RP)	Tempo mediano (dias) até LMA ou óbito	Taxa de resposta global (RC + RP)	Tempo mediano (dias) até LMA ou óbito
Todos pacientes	15/89 (17%)	340	0/81	219
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 Mieloide Aguda; RC = remissão completa; IPSS = Sistema de Escore Prognóstico Internacional; Int-2 = Intermediário-2; RP = Remissão parcial.

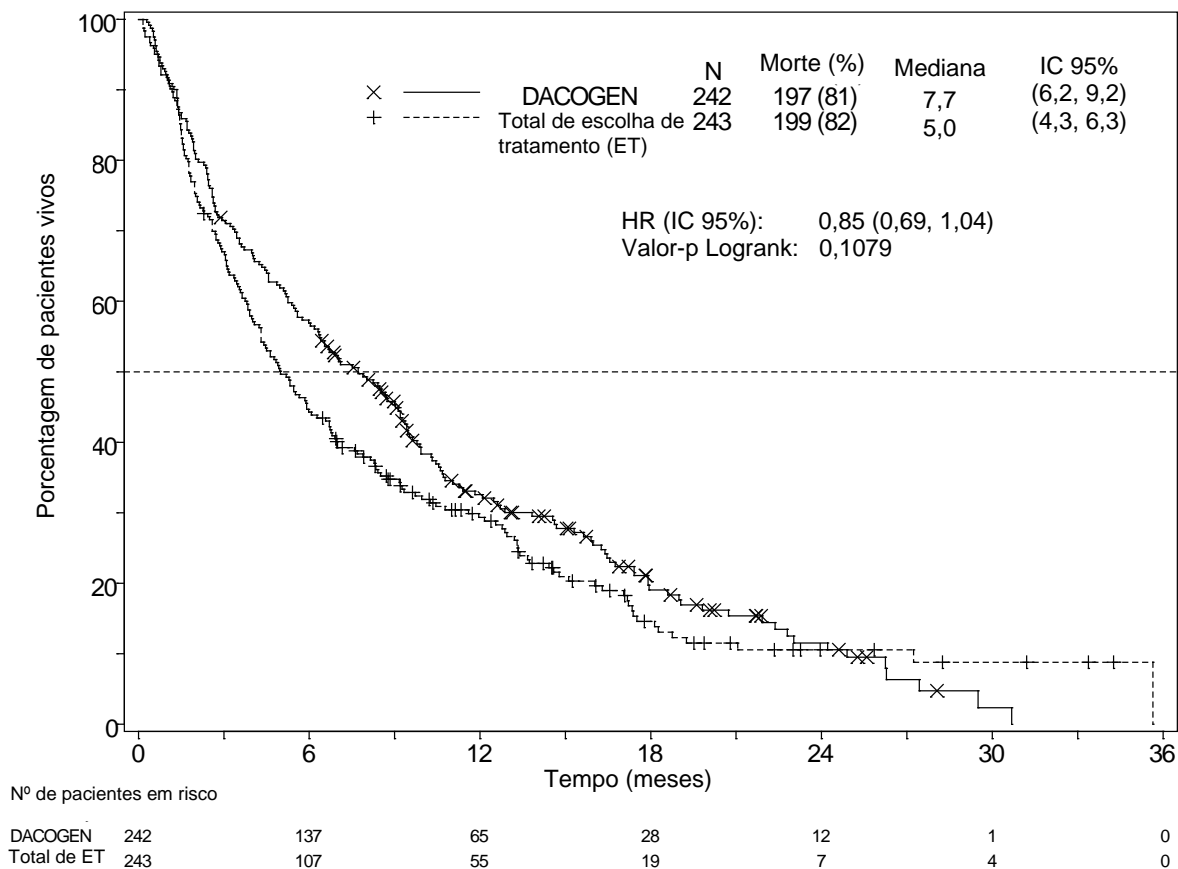
Fonte: D-0007 CSR.

#### Estudos Clínicos em Leucemia Mieloide Aguda

O uso de **DACOGEN®** foi avaliado em um estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto (DACO-016) em pacientes com LMA “de novo” ou secundária recém-diagnosticada, de acordo com a classificação da OMS. **DACOGEN®** (n=242) foi comparado à escolha do tratamento (n=243), que consistiu na escolha do paciente, com o aconselhamento do médico, de apenas cuidado de suporte (n=28, 11,5%) ou 20 mg/m<sup>2</sup> de citarabina por via subcutânea uma vez ao dia por 10 dias consecutivos, repetida a cada 4 semanas (n=215, 88,5%). **DACOGEN®** foi administrado como infusão intravenosa de uma hora, na dose de 20 mg/m<sup>2</sup> uma vez ao dia, durante 5 dias consecutivos, repetida a cada 4 semanas. A idade mediana para a população avaliada por intenção de tratamento (ITT) foi de 73 anos (variação de 64 a 91 anos). Trinta e seis por cento dos pacientes tinham citogenética de risco desfavorável na linha de base. O restante dos pacientes tinha citogenética de risco intermediário. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global. O desfecho secundário foi a taxa de remissão completa, a qual foi avaliada por um especialista independente. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida livre de evento eram desfechos terciários.

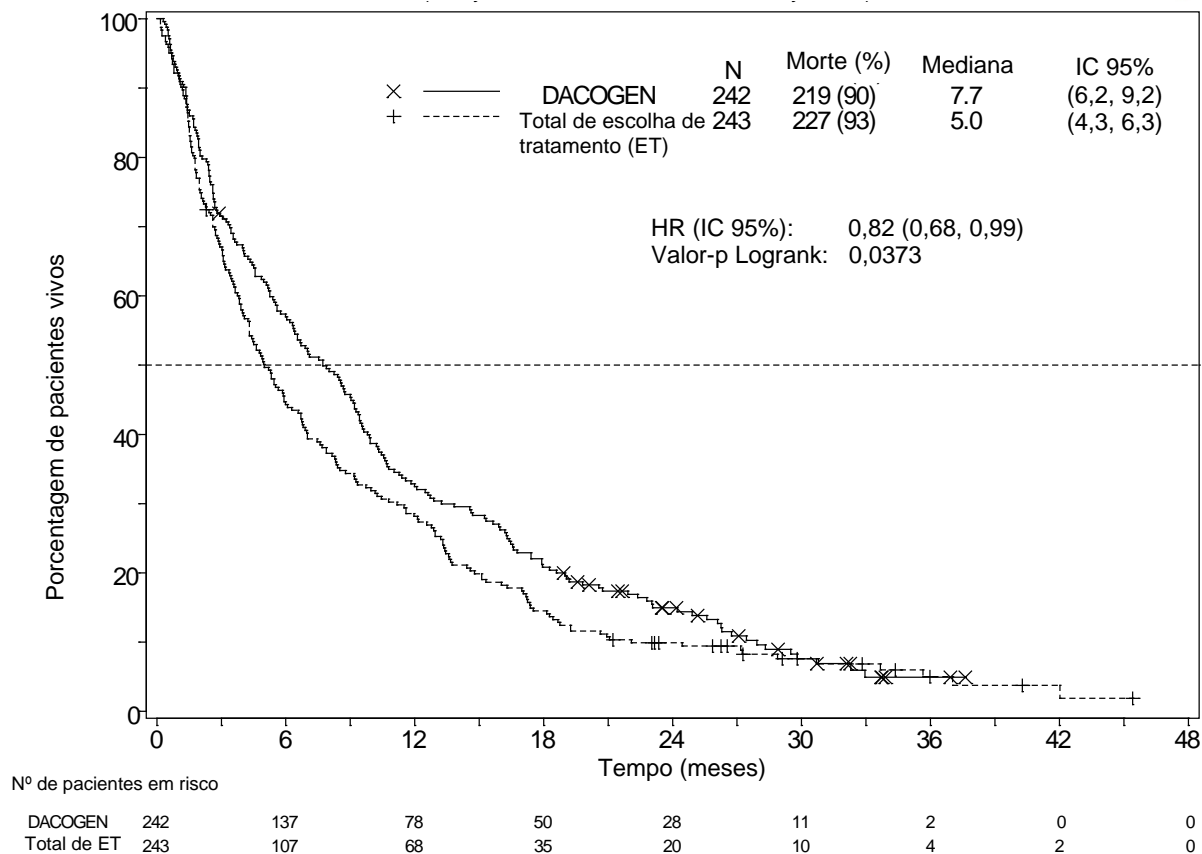
A sobrevida global mediana na população avaliada por ITT foi de 7,7 meses em pacientes tratados com **DACOGEN®** comparada a 5,0 meses para os pacientes no braço “escolha do tratamento” [Razão de Risco “Hazard Ratio” (HR) 0,85; IC 95%: 0,69, 1,04; p=0,1079]. A diferença não alcançou significância estatística; no entanto, houve uma tendência para aumento da sobrevida com redução de 15% no risco de morte para pacientes no braço de **DACOGEN®** (Figura 1). Quando censurada para terapia subsequente com potencial para modificar a doença (isto é, quimioterapia de indução ou agente hipometilante), a análise da sobrevida global mostrou redução de 20% no risco de morte para os pacientes no braço de **DACOGEN®** (HR = 0,80; IC 95%: 0,64, 0,99; p = 0,0437).

**Figura 1: Sobrevida global (População Avaliada por Intenção de Tratamento)**



Em uma análise com dados adicionais maduros de um ano de sobrevida, o efeito de **DACOGEN®** na sobrevida global demonstrou melhora clinicamente significativa comparada ao braço “escolha do tratamento” (7,7 meses versus 5,0 meses, respectivamente, HR= 0,82; IC 95%: 0,68, 0,99; valor-p nominal = 0,0373; Figura 2).

**Figura 2: Análise dos Dados Maduros de Sobrevida Global (População Avaliada por Intenção de Tratamento)**



Com base na análise inicial da população avaliada por ITT, foi alcançada diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão completa (RC+RCp) a favor dos pacientes no braço de **DACOGEN**<sup>®</sup>, 17,8% (43/242), comparada ao braço “escolha do tratamento”, 7,8% (19/243); 9,9% de diferença do tratamento (IC 95%: 4,07; 15,83), p=0,0011. O tempo mediano para a melhor resposta e a duração mediana da melhor resposta em pacientes que obtiveram remissão completa ou remissão completa com recuperação incompleta de plaquetas (RCp) foram 4,3 meses e 8,3 meses, respectivamente. A sobrevida livre de progressão foi significativamente mais longa para os pacientes no braço de **DACOGEN**<sup>®</sup>, 3,7 meses (IC 95%: 2,7; 4,6), comparada aos pacientes no braço “escolha do tratamento”, 2,1 meses (IC 95%: 1,9; 3,1); HR= 0,75; IC 95%: 0,62; 0,91; p = 0,0031. Estes resultados, assim como outros desfechos, são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3: Outros Desfechos de Eficácia para o Estudo DACO-016 (População Avaliada por ITT)**

Desfechos	<b>DACOGEN</b> <sup>®</sup> n=242	“Escolha do tratamento” (grupo combinado) n=243	Valor-p
RC+RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) <sup>b</sup>		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SLE <sup>a</sup>	3,5 (2,5; 4,1) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 2,8) <sup>b</sup>	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) <sup>b</sup>		
SLP <sup>a</sup>	3,7 (2,7; 4,6) <sup>b</sup>	2,1 (1,9; 3,1) <sup>b</sup>	0,0031
	HR = 0,75		

	(0,62; 0,91) <sup>b</sup>	
--	---------------------------	--

RC = remissão completa; RCp = remissão completa com recuperação incompleta de plaquetas; SLE = sobrevida livre de evento; SLP = sobrevida livre de progressão; OR = razão de chances (“odds ratio”); HR = razão de risco

- = não avaliável

<sup>a</sup> Informado como mediana de meses

<sup>b</sup> Intervalos de confiança de 95%

A sobrevida global e as taxas de remissão completa nos subgrupos pré-especificados relacionados com a doença (isto é, risco citogenético, escore do “Eastern Cooperative Oncology Group” [ECOG], idade, tipo de LMA e contagem basal de blastos da medula óssea) foram consistentes com os resultados para a população global do estudo.

O uso de **DACOGEN**<sup>®</sup> como terapia inicial também foi avaliado em um estudo de Fase 2 aberto, de braço único (DACO-017) em 55 pacientes com idade >60 anos com LMA de acordo com a classificação da OMS. O desfecho primário era a taxa de remissão completa avaliada por revisão de especialista independente. O desfecho secundário do estudo era a sobrevida global. **DACOGEN**<sup>®</sup> foi administrado por infusão intravenosa de 1 hora, na dose de 20 mg/m<sup>2</sup> uma vez ao dia, por 5 dias consecutivos, repetida a cada 4 semanas. Na análise por intenção de tratamento foi observada taxa de RC de 23,6% (IC 95%: 13,2% a 37%) em 13/55 pacientes tratados com **DACOGEN**<sup>®</sup>. O tempo mediano para a RC foi de 4,1 meses e a duração mediana da RC foi de 18,2 meses. A mediana da sobrevida global na população avaliada por intenção de tratamento foi de 7,6 meses (IC 95%: 5,7, 11,5).

### Pediatria

Um estudo multicêntrico de fase 1/2, aberto, de braço único e multicêntrico avaliou a segurança e a eficácia de **DACOGEN**<sup>®</sup> em administração sequencial com citarabina em crianças com idade entre 1 mês a <18 anos com LMA recidivante ou refratária. Um total de 17 pacientes foi incluído e recebeu **DACOGEN**<sup>®</sup> 20 mg/m<sup>2</sup> neste estudo, dos quais 9 pacientes receberam citarabina 1 g/m<sup>2</sup> e 8 pacientes receberam citarabina administrada na dose máxima tolerável de 2 g/m<sup>2</sup>. Todos os pacientes descontinuaram prematuramente o tratamento do estudo. As razões para interrupção do tratamento incluíram progressão da doença (12 [70,6%] pacientes), pacientes encaminhados para transplante (3 [17,6%]), decisão do investigador (1 [5,9%]) e “outros” (1 [5,9%]). Não se observou atividade anti-leucêmica clinicamente relevante com a combinação sequencial. Os eventos adversos relatados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de **DACOGEN**<sup>®</sup> em adultos.

### Referências bibliográficas:

1. Gore L, Triche TJ, Farrar JE, et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clin Epigenetics*. 2017;9:108.
2. Saba HI (2005), Lubbert M, Wijermans PW. Response rates of Phase 2 and Phase 3 trials of decitabine (DAC) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2005;106: abs 2515.
3. Steensma DP (2009), Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: The Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) Trial. *J Clin Onco* 2009; 23:3842-3848.
4. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Aribi A, Garcia-Manero G, Jabbour E, Ravandi F, Cortes J, Davison J, Issa JP. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer*. 2007 Jan 15;109(2):265-73.
5. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Bueso-Ramos C, Ravandi F, Estrov Z, Ferrajoli A, Wierda W, Shan J, Davis J, Giles F, Saba HI, Issa JP. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 1;109(1):52-7.
6. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1794-803.

7. Cashen, Amanda F., Schiller, Gary J., O'Donnell, Margaret R., DiPersio, John F. Multicenter, Phase II Study of Decitabine for the First-Line Treatment of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(4):556-61.
8. Kantarjian, Hagop M., Thomas, Xavier G., Dmoszynska, Anna, Wierzbowska, Agnieszka et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(21):2670-7.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

A decitabina (5-aza-2'-desoxicidina) é um análogo do nucleosídeo citosina que inibe seletivamente as metiltransferases do DNA em doses baixas, resultando em hipometilação do gene promotor que pode levar à reativação de genes supressores de tumor, indução de diferenciação celular ou senescência celular, seguida de morte programada da célula.

#### Propriedades farmacodinâmicas

Em SMD, o tempo mediano para início de uma resposta clínica [Remissão Completa (RC) ou Remissão Parcial (RP) ou melhora hematológica] observado durante estudos clínicos foi cerca de 1,2 a 1,7 meses. O tempo mediano para alcançar a melhor resposta (RC ou RP) observado durante estudos clínicos foi mais longo, de 3,1 a 5,3 meses.

Em LMA, o tempo mediano para início da resposta clínica [remissão completa (RC), RC com recuperação incompleta da contagem sanguínea (RCi) ou remissão parcial (RP)] observado durante o estudo clínico Fase 3 foi de 3,7 meses. O tempo mediano para alcançar a melhor resposta [RC ou RC com recuperação incompleta de plaquetas (RCp)] foi de 4,3 meses, conforme observado no mesmo estudo clínico.

#### Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos da decitabina na população foram obtidos a partir de 3 estudos clínicos [DACO-017 (n=11), DACO-020 (n=11) e DACO-016 (n=23)], utilizando os esquemas posológicos de 5 dias (20 mg/m<sup>2</sup> x 1 hora x 5 dias a cada 4 semanas) e 1 estudo, DACO-018 (n=12), utilizando o esquema posológico de 3 dias (15 mg/m<sup>2</sup> x 3 horas a cada 8 horas x 3 dias a cada 6 semanas) em pacientes com SMD ou LMA. 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<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>.

#### Distribuição:

A farmacocinética da decitabina após a administração por infusão intravenosa de 1 hora (esquema posológico de 5 dias) ou 3 horas (esquema posológico de 3 dias) foi descrita por 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 m<sup>2</sup> de área de superfície corpórea) os parâmetros farmacocinéticos da decitabina estão listados na Tabela 4.

**Tabela 4: Resumo da Análise da 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 <sub>máx</sub> (ng/mL)	107	88,5 – 129	42,3	35,2 – 50,6
ASC <sub>cum</sub> (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 – 153	49,6	34,9 – 65,5
CL (L/h)	298	249 – 359	201	168 – 241

ASC= 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 hora. Com base na simulação do modelo, os parâmetros farmacocinéticos foram independentes do tempo (ou seja, não alteraram de ciclo para ciclo) e nenhum acúmulo foi observado com este esquema posológico. A ligação da decitabina às proteínas plasmáticas é insignificante (<1%). O volume de distribuição médio da decitabina no estado de equilíbrio ( $Vd_{ss}$ ) em pacientes com câncer é elevado, indicando 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 (~4% da dose) indicam que a decitabina é consideravelmente 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 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 de 4 estudos clínicos mencionados anteriormente.

##### 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

A farmacocinética da decitabina em pacientes com insuficiência hepática não foi formalmente estudada. 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 da 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

A farmacocinética da decitabina em pacientes com insuficiência renal não foi formalmente estudada. A análise da farmacocinética da população sobre os dados limitados da decitabina 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 renal.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**DACOGEN<sup>®</sup>** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à decitabina ou a qualquer componente da fórmula e durante a lactação.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Mielossupressão

A mielossupressão e suas complicações, incluindo infecções e sangramento, que ocorrem em pacientes com SMD ou LMA, podem ser exacerbadas pelo tratamento com **DACOGEN<sup>®</sup>**. A mielossupressão causada pelo **DACOGEN<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** pode ser interrompido, a dose reduzida ou medidas de suporte instituídas, como recomendado na posologia.

### Insuficiência hepática

O uso de **DACOGEN<sup>®</sup>** em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecido. Deve-se ter cuidado ao administrar **DACOGEN<sup>®</sup>** a pacientes com insuficiência hepática ou em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de comprometimento hepático. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

### Insuficiência renal

O uso de **DACOGEN<sup>®</sup>** em pacientes com insuficiência renal grave não foi estudado. Recomenda-se cautela na administração de **DACOGEN<sup>®</sup>** em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

### Síndrome da diferenciação

Casos de síndrome da diferenciação (também conhecida como síndrome do ácido retinóico) foram relatados em pacientes recebendo decitabina. A síndrome da diferenciação pode ser fatal. O tratamento com altas doses de corticosteroide IV e monitoramento hemodinâmico deve ser considerado no início dos sintomas ou sinais sugestivos de síndrome da diferenciação. A descontinuação temporária de DACOGEN® deve ser considerada até a resolução dos sintomas e, se reiniciado, recomenda-se cautela.

### **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 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 permanecem por pelo menos 2 semanas após a dose. Como existe risco de interação durante este período, a aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve ocorrer após 2 semanas ou mais a fim de minimizar tal risco.

### **Uso em homens**

Os homens devem ser aconselhados a não conceber enquanto estiverem recebendo DACOGEN® e nos 3 meses seguintes ao término do tratamento. Devido à 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.

**Pacientes idosos:** do número total de pacientes tratados com DACOGEN® em um estudo de Fase 3, 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.

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar 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.

### **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 descontinuação 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.

## Gravidez (Categoria D) e lactação

### Gravidez

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a fazer uso de medidas contraceptivas eficazes e evitar a gravidez enquanto estiverem sendo tratadas com **DACOGEN**<sup>®</sup>. Não existem dados suficientes sobre o uso de **DACOGEN**<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Estudos demonstraram que a decitabina é teratogênica em camundongos e ratos. O risco potencial em humanos é desconhecido. Baseando-se nos resultados dos estudos em animais e em seu mecanismo de ação, **DACOGEN**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>, a paciente deve ser avisada sobre o potencial dano ao feto. As pacientes em idade reprodutiva devem ser aconselhadas para procurar orientação com relação à criopreservação de oócitos antes de iniciar o tratamento com **DACOGEN**<sup>®</sup>.

O período de tempo seguro para engravidar após o tratamento com **DACOGEN**<sup>®</sup> não é conhecido. Mulheres com potencial para engravidar devem continuar a usar medidas anticoncepcionais eficazes por pelo menos 6 meses após o término do tratamento.

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

### Lactação

Não é conhecido se a decitabina ou seus metabólitos são excretados no leite materno. **DACOGEN**<sup>®</sup> é contraindicado durante a lactação. Portanto, se o tratamento com **DACOGEN**<sup>®</sup> for necessário, a amamentação deve ser descontinuada.

## 6. 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 combinados com **DACOGEN**<sup>®</sup>.

### 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 de 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 fármacos coadministrados.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **DACOGEN**<sup>®</sup> sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**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 armazenada entre 2°C e 8°C por no máximo 4 horas até a administração.

**Após preparo, manter em temperatura entre 2°C e 8°C por até 4 horas.**

#### Aspecto físico

**DACOGEN<sup>®</sup>** é um pó liofilizado estéril de cor branca a quase branca. A solução reconstituída é clara a quase incolor, livre de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de usar

**DACOGEN<sup>®</sup>** deve ser administrado sob a supervisão de médicos com experiência no uso de agentes quimioterápicos.

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<sup>®</sup>** é administrado por infusão intravenosa. Não é necessário cateter venoso central.

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

**DACOGEN<sup>®</sup>** deve ser reconstituído assepticamente com 10 mL de água para injetáveis. 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 ou solução de glicose a 5% injetável até uma concentração final do fármaco de 0,15 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 armazenada entre 2°C e 8°C por no máximo 4 horas até a administração.

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

**DACOGEN<sup>®</sup>** não é um medicamento vesicante ou irritante. Se ocorrer extravasamento de **DACOGEN<sup>®</sup>**, os protocolos da Instituição para o manejo de medicamentos de administração intravenosa devem ser seguidos.

### Incompatibilidades

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

### Posologia

Há dois esquemas posológicos recomendados para a administração de **DACOGEN<sup>®</sup>**: um esquema posológico de 5 dias para o tratamento da leucemia mieloide aguda e um esquema posológico de 3 dias ou 5 dias no tratamento das síndromes mielodisplásicas. 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 Fase 3 em leucemia mieloide aguda, o tempo mediano para resposta (remissão completa [RC] ou remissão completa com recuperação incompleta das plaquetas [RCp]) foi de 4,3 meses. No estudo de Fase 2 em síndromes mielodisplásicas, com o esquema posológico de 5 dias, o tempo mediano para resposta (remissão completa + remissão parcial) foi 3,5 ciclos. No estudo de Fase 3 em síndromes mielodisplásicas, com esquema posológico de 3 dias, o tempo mediano para resposta 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 pré-tratamento ou se ocorrer progressão da doença (contagens crescentes de blastos periféricos ou piora na contagem de blastos medulares), o paciente pode ser considerado um não-responder e opções terapêuticas alternativas ao **DACOGEN**<sup>®</sup> devem ser consideradas.

#### ▪ Esquema de Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda

Em um ciclo de tratamento, **DACOGEN**<sup>®</sup> é administrado na dose de 20 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, por infusão intravenosa durante uma hora, repetida diariamente durante 5 dias consecutivos (isto é, um total de 5 doses por ciclo de tratamento). A dose total diária não deve exceder 20 mg/m<sup>2</sup> e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m<sup>2</sup>. O ciclo deve ser repetido a cada 4 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente e da toxicidade observada. Se uma dose for omitida, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível. Este esquema posológico pode ser administrado em ambiente ambulatorial.

#### ▪ Esquema de Tratamento das Síndromes Mielodisplásicas

##### a) Esquema posológico de 3 dias

Em um único ciclo de tratamento, **DACOGEN**<sup>®</sup> deve ser administrado numa dose fixa de 15 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal por infusão intravenosa, 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<sup>2</sup> e a dose total por ciclo de tratamento não pode ultrapassar 135 mg/m<sup>2</sup>. Se uma dose for omitida, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível.

##### b) Esquema de dose modificada de 5 dias para paciente ambulatorial

A decitabina pode ser administrada em uma posologia de 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup> e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m<sup>2</sup>.

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. Se uma dose for omitida, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível.

#### **Manejo da mielossupressão e complicações associadas**

A mielossupressão e os eventos adversos relacionados à mielossupressão (trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febril) são comuns tanto em pacientes em tratamento como não tratados com SMD e LMA. Complicações da mielossupressão incluem infecções e sangramentos. O tratamento deve ser modificado em pacientes com mielossupressão e complicações associadas, conforme descrito a seguir:

▪ **Leucemia mieloide aguda**

O tratamento deve ser atrasado a critério médico se o paciente apresentar complicações associadas com a mielossupressão, tais como as descritas a seguir:

- neutropenia febril (temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  e contagem absoluta de neutrófilos  $<1000/\text{mL}$ ).
- infecção ativa de origem viral, bacteriana ou fúngica (isto é, exigindo anti-infecciosos intravenosos ou tratamento amplo de suporte).
- hemorragia (gastrintestinal, genito-urinária, pulmonar, com plaquetas  $<25.000/\text{mL}$  ou qualquer hemorragia do sistema nervoso central).

O tratamento com **DACOGEN<sup>®</sup>** pode ser retomado assim que estas condições apresentarem melhora ou se estabilizarem com tratamento adequado (terapia anti-infecciosa, transfusões ou fatores de crescimento).

A redução da dose não é recomendada.

▪ **Síndrome mielodisplásica**

a) Esquema posológico de 5 dias

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

a.1) Modificação da dose nos primeiros 3 ciclos

Durante os primeiros ciclos de tratamento, citopenias de Grau 3 e 4 são comuns e podem não representar progressão da SMD. As citopenias pré-tratamento podem não melhorar até 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  $<1000/\text{mL}$ ), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos. A profilaxia antimicrobiana concomitante, de acordo com as diretrizes institucionais, deve ser administrada até a recuperação dos granulócitos para um valor acima de  $500/\text{mL}$ . O médico deve considerar, também, a necessidade da administração precoce de fatores de crescimento durante este período, para a prevenção ou o tratamento de infecções em pacientes com SMD.

De forma similar, para otimizar o benefício para o paciente na presença de trombocitopenia moderada (contagem de plaquetas  $<25.000/\text{mL}$ ), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos e com a administração concomitante de transfusão de plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

a.2) Modificação da 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 graves associadas à mielossupressão (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 ciclo de tratamento.

Se a recuperação (contagem absoluta de neutrófilos  $>1.000/\text{mcL}$  e plaquetas  $>50.000/\text{mcL}$ ) necessitar de mais de 8 semanas, o tratamento deve ser descontinuado e 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. 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 da 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 até 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 a dose completa no 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 o 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 a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos, com administração concomitante de transfusão de plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

##### b.2) Modificação da 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**<sup>®</sup>, com citopenia(s) persistente(s) sendo considerada(s) relacionada(s) à administração do medicamento, necessitar de mais de 6 semanas, então, o próximo ciclo de **DACOGEN**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> deve ser atrasada por até 2 semanas e a dose reduzida para  $11 \text{ mg/m}^2$  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**<sup>®</sup> deve ser atrasada por até mais duas semanas e reduzida para  $11 \text{ mg/m}^2$  a cada 8 horas (ou seja,  $33 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ ,  $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$ ) 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.

#### Populações Especiais

**Pacientes pediátricos:** a segurança e eficácia em pacientes pediátricos com SMD não foram estudadas.

O tratamento de pacientes pediátricos com LMA não é recomendado pois **DACOGEN**<sup>®</sup> não se mostrou eficaz nesta população de pacientes (vide “Resultados de Eficácia – Estudos Clínicos em Leucemia Mieloide Aguda”)

**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 ajustar a dose. Pacientes com insuficiência renal grave foram excluídos destes estudos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### 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**<sup>®</sup>, tendo como base a avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com **DACOGEN**<sup>®</sup> não pode ser plenamente estabelecida em casos isolados. Além disso, devido ao fato de os 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.

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.

### Reações Adversas

A segurança de **DACOGEN**<sup>®</sup> foi avaliada em 682 pacientes de estudos clínicos em LMA e SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 e ID03-0180). Nestes estudos clínicos, **DACOGEN**<sup>®</sup> foi administrado seguindo os regimes de dose de 5 dias e 3 dias. As reações adversas relatadas durante esses estudos clínicos estão descritas resumidamente na Tabela 5. As reações adversas 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 estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

Sistema de Classe de Órgão	Frequência (todos os Graus)	Reação Adversa	Frequência	
			Todos os Graus <sup>a</sup> (%)	Graus 3-4 <sup>a</sup> (%)
Infecções e infestações	Muito comum	pneumonia*	20	17
		infecções do trato urinário*	10	4
		outras infecções (todas as infecções: virais, bacterianas, fúngicas, incluindo fatais) <sup>b</sup>	62	35
	Comum	choque séptico*	3	2
		sepsis*	8	7
		sinusite	5	1
Distúrbios linfáticos e do sangue	Muito comum	neutropenia febril*	29	27
		neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia <sup>c</sup>	35	33
		anemia	33	20
		leucopenia	14	12



	Comum	pancitopenia*	1	1
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	hipersensibilidade, incluindo reação anafilática <sup>d</sup>	4	<1
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	cefaleia	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 pele	Incomum	dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	<1
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum	pirexia	40	6

<sup>a</sup> Critério de Terminologia para Grau de Eventos Adversos adotado pelo “National Cancer Institute”;

<sup>b</sup> Excluindo pneumonia, infecção do trato urinário, septicemia, choque séptico e sinusite;

<sup>c</sup> Incluindo hemorragia relacionada à trombocitopenia, incluindo casos fatais;

<sup>d</sup> Incluindo os termos preferidos hipersensibilidade, hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, choque anafilático, reação anafilatoide e choque anafilatoide;

\* Inclui eventos adversos com desfecho fatal.

### Descrição das reações adversas

#### Reações Adversas Hematológicas

As reações adversas hematológicas mais comumente relatadas associadas ao tratamento com **DACOGEN**<sup>®</sup> incluem neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia e leucopenia.

Foram relatadas reações adversas graves relacionadas às infecções como choque séptico, sepse e pneumonia, em pacientes tratados com **DACOGEN**<sup>®</sup>.

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

Reações adversas hematológicas devem ser gerenciadas por monitoramento de rotina do hemograma completo 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 e Modo de Usar”.

### Experiência pós-comercialização

Além das reações adversas notificadas durante estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização. Como essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento. Na tabela, as frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum	≥ 1/10
Comum	≥ 1/100 e <1/10
Pouco frequentes	≥ 1/1000 e <1/100

Raro	$\geq 1/10000$ e $<1/1000$
Muito raro	$<1/10000$ , incluindo relatos isolados
Desconhecido	Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

<b>Tabela 6: Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com DACOGEN®</b>	
<b>Classe de sistema de órgãos</b> Reação adversa	<b>Categoria de Frequência Estimada de Ensaio Clínico com DACOGEN®</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não-especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>	
Síndrome da diferenciação	Desconhecido
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Cardiomiopatia (incluindo fração de ejeção reduzida)	Incomum
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Função hepática anormal	Muito comum
Hiperbilirrubinemia	Muito comum
<b>Distúrbios do metabolismo e de nutrição</b>	
Hiperglicemia	Muito comum

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.**

## 10. 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3390

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP n° 57.310

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

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

Ou

BSP Pharmaceuticals S.p.A. - Latina Scalo (LT) - Itália

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

OU

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

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

Indústria Brasileira



® Marca Registrada.

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/10/2021.**



CCDS 2103

VPS TV 4.0

## HISTÓRICO DE BULAS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Dacogen (decitabina)	21/8/2013	0693375/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/8/2013	0693375/13-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/8/2013	VP: Todos VPS: Todos	VP/VPS	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	18/3/2014	1110146/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/9/2012	0795978/12-8	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	17/2/2014	VP: 1, 6 VPS: 1, 2, 8	VP01/VPS01	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	01/05/2015	0011254/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2014	1145256/14-1	10210 - MEDICAMENTO NOVO - Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	19/12/2014	VP: 5 VPS: 7, 8	VP02/VPS02	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	23/2/2015	0162465/15-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/06/2015	0011254/15-2	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	20/2/2015	VP: 6 VPS: 8	VP03/VPS03	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	15/3/2017	0408195/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/2/2010	159780/10-9	10135 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	29/9/2014	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP04/VPS04	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	04/06/2017	0553974/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/06/2017	0553974/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/06/2017	VP: Composição e Dizeres Legais VPS: Composição e Dizeres Legais	VP05/VPS05	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	24/5/2018	0417585/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/5/2018	0417585/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/5/2018	VP: 4, 8 VPS: 5, 9	VP06/VPS06	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	23/11/2018	1108850/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/2018	1108850/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/2018	VP: 6 e 8 VPS: 9	VP07/VPS07	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	01/09/2019	0016899/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2019	0016899/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/09/2019	VP: 6 VPS: 8	VP08/VPS08	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	20/8/2019	2013955/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/8/2019	2013955/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/8/2019	VP: 6 VPS: 2 e 8	VP09/VPS09	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	17/9/2020	3172773/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/9/2020	3172773/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/9/2020	VP: Identificação do Medicamento, Dizeres Legais VPS: Identificação do Medicamento, 9, Dizeres Legais	VPTV2.0/VPST V2.0	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	21/5/2021	1970847/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/5/2021	1970847/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/5/2021	VP: 4 e 8 VPS: 5 e 9	VPTV3.0/VPST V3.0	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC
Dacogen (decitabina)	11/11/2021	XXXXXXXX/XX-X	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2021	1116216/21-3	11041 – RDC 73/16 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	04/10/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VPTV4.0/VPST V4.0	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC