

# **Redtibir<sup>®</sup>**

decitabina

**Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável**

**50 mg**

**Bula Profissional de Saúde**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**REDTIBIN®**  
**decitabina**  
Pó liofilizado para Solução Injetável  
50 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável intravenosa 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.

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

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**REDTIBIN®** 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 da decitabina 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 da decitabina 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 decitabina 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 da decitabina no estudo de Fase 2 DACO-020**

Parâmetro	decitabina (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 a decitabina em 170 indivíduos com SMD atendendo os critérios de classificação FAB e IPSS de alto risco, Intermediário-2 e Intermediário-1.

A decitabina 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	decitabina	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.

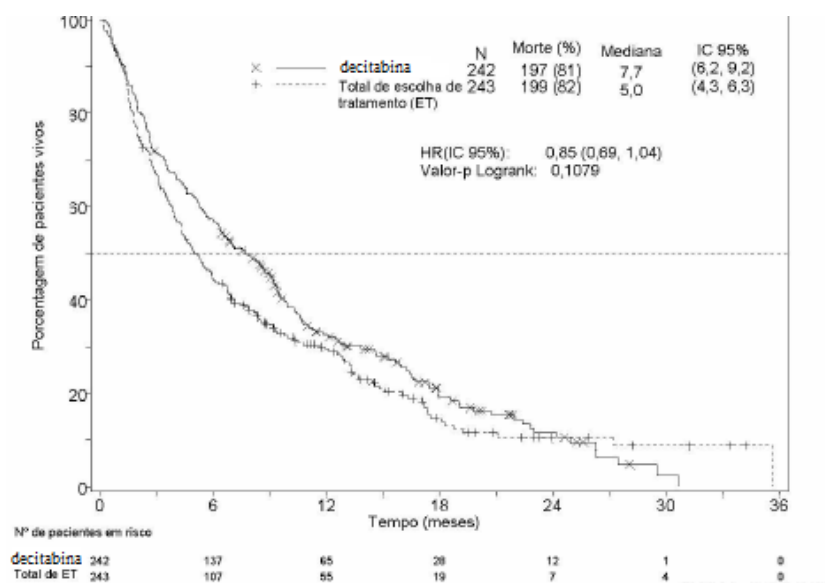
#### Estudos Clínicos em Leucemia Mieloide Aguda

O uso da decitabina 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.

A decitabina (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%). A decitabina 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.

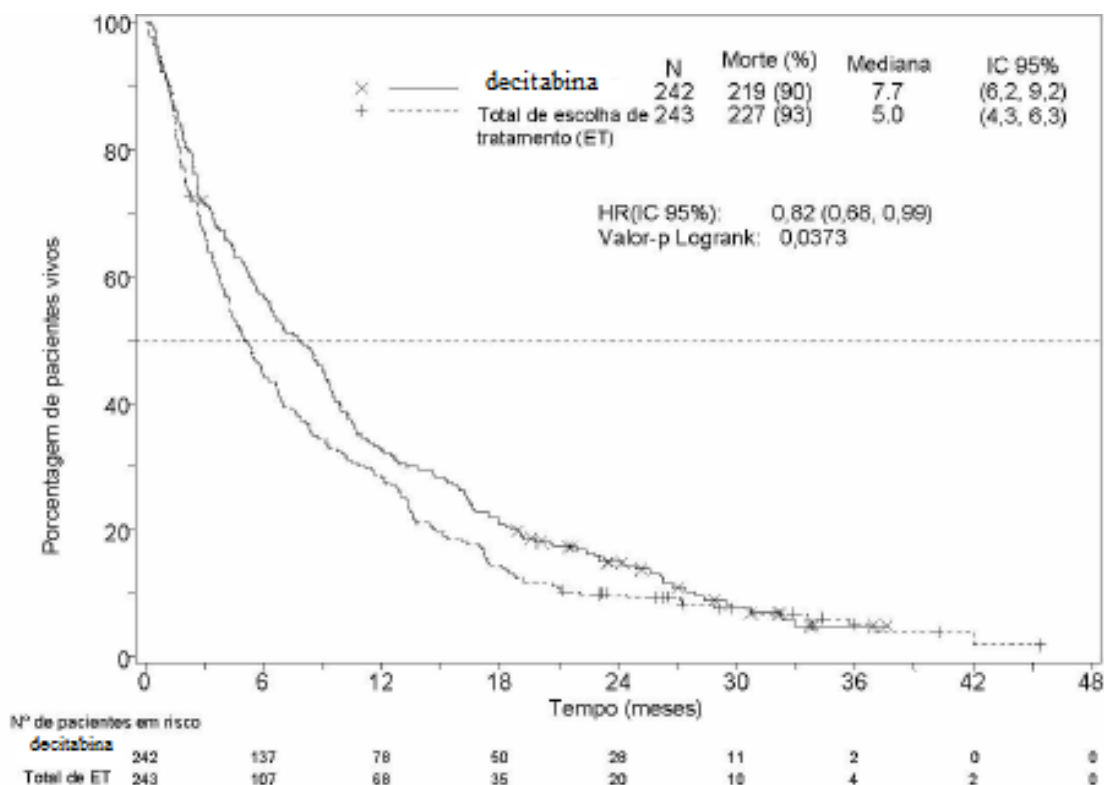
A sobrevida global mediana na população avaliada por ITT foi de 7,7 meses em pacientes tratados com a decitabina comparada a 5,0 meses para os pacientes no braço “escolha do tratamento” [Razão de Risco “Hazard Ratio” (HR) 0,85; IC 95%: 0,69, 1,04; p=0,1079]. A diferença não alcançou significância estatística; no entanto, houve uma tendência para aumento da sobrevida com redução de 15% no risco de morte para pacientes no braço de decitabina (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 decitabina (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 decitabina 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 decitabina, 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 decitabina, 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	decitabina 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%)	---
SLEa	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

a Informado como mediana de meses

b 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 decitabina 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. A decitabina foi administrada por infusão intravenosa de uma 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 decitabina. 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 decitabina 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 decitabina 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 decitabina em adultos.

### Referências bibliográficas:

- 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.
- 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.
- Steenma 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 Oncol* 2009;23:3842-3848.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 <sub>1/2</sub> (min)	68,2	54,2 – 79,6	67,5	53,6 – 78,8
V <sub>dss</sub> (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<sub>máx</sub>= concentração máxima observada; t<sub>1/2</sub>= meia-vida de eliminação; V<sub>dss</sub>= 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 (V<sub>dss</sub>) 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 <sup>14</sup>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**

**REDTIBIN®** 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 **REDTIBIN®**. A mielossupressão causada pelo **REDTIBIN®** 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 **REDTIBIN®** pode ser interrompido, a dose reduzida ou medidas de suporte instituídas, como recomendado na posologia.

##### **Insuficiência hepática**

O uso de decitabina em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecido. Deve-se ter cuidado ao administrar **REDTIBIN®** 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 decitabina em pacientes com insuficiência renal grave não foi estudado. Recomenda-se cautela na administração de **REDTIBIN®** 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 decitabina 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 decitabina não foram estabelecidas para estes pacientes.

##### **REDTIBIN® 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 da 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 **REDTIBIN®** e nos 3 meses seguintes ao término do tratamento. Devido à possibilidade de infertilidade como consequência do tratamento com **REDTIBIN®**, 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 decitabina 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 da decitabina 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 **REDTIBIN®**. Não existem dados suficientes sobre o uso de decitabina 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, **REDTIBIN®** 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 **REDTIBIN®**, 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 **REDTIBIN®**.

O período de tempo seguro para engravidar após o tratamento com decitabina 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. **REDTIBIN®** é contraindicado durante a lactação. Portanto, se o tratamento com **REDTIBIN®** 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 **REDTIBIN®**.

#### **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<sub>máx</sub>) 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 **REDTIBIN®** temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 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 7 horas até a administração.

**Após preparo, manter em temperatura entre 2°C e 8°C por até 7 horas.**

#### **Aspecto físico**



**REDTIBIN®** 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

**REDTIBIN®** 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.

O **REDTIBIN®** 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.

O **REDTIBIN®** deve ser reconstituído asépticamente 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 7 horas até a administração. É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição.

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

**REDTIBIN®** não é um medicamento vesicante ou irritante. Se ocorrer extravasamento de **REDTIBIN®**, 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.

**REDTIBIN®** não deve ser infundido com outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

### Posologia

Há dois esquemas posológicos recomendados para a administração de **REDTIBIN®**: 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 **REDTIBIN®** devem ser consideradas.

- **Esquema de Tratamento da Leucemia Mieloide Aguda**

Em um ciclo de tratamento, **REDTIBIN®** 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, **REDTIBIN®** 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  $<1000/\text{mcL}$ ).
- infecção ativa de origem viral, bacteriana ou fúngica (isto é, exigindo anti-infecciosos intravenosos ou tratamento amplo de suporte).
- hemorragia (gastrointestinal, genito-urinária, pulmonar, com plaquetas  $<25.000/\text{mcL}$  ou qualquer hemorragia do sistema nervoso central).

O tratamento com **REDTIBIN<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  $<1000/\text{mcL}$ ), 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, deve 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 similar, 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 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 **REDTIBIN<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 **REDTIBIN<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 **REDTIBIN<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 **REDTIBIN<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 decitabina 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 **REDTIBIN®**, tendo como base a avaliação abrangente das informações disponíveis de eventos adversos. Uma relação causal com **REDTIBIN®** 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.

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 da decitabina 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, a decitabina foi administrada 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:

**Tabela 5: Reações Adversas Identificadas com decitabina**

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
		sepsse*	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 gastrointestinais	Muito comum	diarreia	31	2
		vômito	19	1
		estomatite	10	2
		náusea	38	1
Distúrbios do tecido subcutâneo e da pele	Incomum	dermatose neutrofilica 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 **REDTIBIN**<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 decitabina.

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 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  $\geq 1/10$

Comum  $\geq 1/100$  e  $<1/10$

Pouco frequentes  $\geq 1/1000$  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 decitabina</b>	
<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Categoria de Frequência Estimada de Ensaio Clínico com decitabina</b>
Reação adversa	
<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.**

### III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.5143.0025

Farm. Resp.: Meire H. Fujiawara CRF/SP nº 35. 146

### Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

FTO Unit VII, Plot No. P1 to P9 Phase III, VSEZ, Duvvada,

Visakhapatnam District, 530 046, Andhra Pradesh, Índia.

**Importado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1985- Galpão 11  
Jd. São Luís – São Paulo – SP  
CEP: 05802-140  
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

**SAC**  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
**0800 87 89 055**  
carebrasil@drreddys.com



**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/05/2021.**

**RE\_0621/BL-12PS**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/08/2021	Versão atual	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula publicação do Bulário RDC 60/102	06/08/2021	Versão atual	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula publicação do Bulário RDC 60/102	06/08/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	50 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
							8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
27/01/2021	0354075/21-8	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula publicação do Bulário RDC 60/102	27/01/2021	0354075/21-8	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula publicação do Bulário RDC 60/102	XX/01/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
06/11/2020	3896502/20-0	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	06/11/2020	3896502/20-0	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	06/11/2020	6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?	VP	50 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS DO ITEM 9.REAÇÕES ADVERSAS		

16/07/2020	2307502/20-3	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	16/07/2020	2307502/20-3	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	16/07/2020	Dizeres legais	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
22/10/2019	2558297/19-6	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	22/10/2019	2558297/19-6	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	22/10/2019	VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?  VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	50 MG PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
28/01/2019	0081496/19-2	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	28/01/2019	0081496/19-2	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	28/01/2019	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS
21/12/2018	1203223/18-9	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	21/12/2018	1203223/18-9	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	21/12/2018	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS
15/06/2018	0480962/18-9	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	15/06/2019	0480962/18-9	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	XX/0X/2018	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS



19/03/2018	0209864/18-4	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	19/03/2019	0209864/18-4	10450 -SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula RDC 60/102	19/03/2018	Correção da temperatura de armazenamento	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS
13/12/2017	2285159/17-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	13/12/2017	2285159/17-3	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	13/12/2017	Inclusão da frase de intercambiabilidade. Alteração de dizeres legais	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS
04/04/2017	0538888171	10457 – SIMILAR Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	04/04/2017	0538888171	10457 – SIMILAR Inclusão inicial de texto de bula RDC 60/12	04/04/2017	Petição inicial conforme bula de referência	VP/VPS	50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA BVD TRANS