

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dacogen 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de decitabina.

Após reconstituição com 10 ml de água para injetáveis, cada ml de concentrado contém 5 mg de decitabina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,29 mmol de sódio (E524).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para perfusão).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dacogen está indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recentemente diagnosticada *de novo* ou secundária, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Dacogen deve ser iniciado sob a supervisão de médicos experientes na utilização de medicamentos quimioterapêuticos.

Posologia

Num ciclo de tratamento, Dacogen é administrado numa dose de 20 mg/m² de área de superfície corporal por perfusão intravenosa durante 1 hora, diariamente, durante 5 dias consecutivos (i.e. um total de 5 doses por ciclo de tratamento). A dose diária total não deve exceder 20 mg/m² e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m². Em caso de omissão de uma dose, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível. O ciclo deve ser repetido cada 4 semanas, dependendo da resposta clínica do doente e da toxicidade observada. Recomenda-se que os doentes sejam tratados durante um mínimo de 4 ciclos; contudo, uma remissão completa ou parcial pode demorar mais de 4 ciclos. O tratamento pode ser continuado enquanto o doente apresentar resposta, continuar a beneficiar ou apresentar doença estável, i.e. ausência de progressão evidente.

Se, após 4 ciclos, os valores hematológicos do doente (e.g. contagens de plaquetas ou contagem absoluta de neutrófilos) não tiverem voltado aos níveis pré-tratamento, ou em caso de ocorrência de progressão da doença (aumento das contagens de blastos periféricos ou agravamento das contagens de blastos na medula óssea), pode considerar-se que o doente não respondeu à terapêutica e devem considerar-se opções terapêuticas alternativas a Dacogen.

A pré-medicação para prevenção de náuseas e vômitos não é recomendada por rotina, mas, se necessário, pode ser administrada.

Tratamento da mielossupressão e complicações associadas

Mielossupressão e acontecimentos adversos relacionados com mielossupressão (trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febril) são frequentes em doentes com LMA tratados e não tratados. As complicações da mielossupressão incluem infeções e hemorragia. O tratamento pode ser atrasado segundo o critério do médico responsável, caso os doentes sofram complicações associadas à mielossupressão, como as descritas abaixo:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ e contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$)
- Infeção viral, bacteriana ou fúngica ativa (i.e. que necessite de medicamentos anti-infecciosos intravenosos ou tratamento de suporte prolongado)
- Hemorragia (gastrointestinal, genito-urinária, pulmonar com plaquetas $< 25.000/\mu\text{l}$ ou qualquer hemorragia do sistema nervoso central)

O tratamento com Dacogen pode ser retomado uma vez observada a melhoria ou a estabilização destas condições com tratamento adequado (terapêutica anti-infecciosa, transfusões ou fatores de crescimento).

Em estudos clínicos, aproximadamente um terço dos doentes a receber Dacogen necessitaram de um atraso na dose. A redução de dose não é recomendada.

População pediátrica

Dacogen não deve ser utilizado em crianças com LMA, com idade < 18 anos, uma vez que a eficácia não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático. A necessidade de ajuste posológico em doentes com compromisso hepático não foi avaliada. Caso ocorra um agravamento da função hepática, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso renal. A necessidade de ajuste posológico em doentes com compromisso renal não foi avaliada (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Dacogen é administrado por perfusão intravenosa. Não é necessário um cateter venoso central.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à decitabina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

Mielossupressão e complicações derivadas da mielossupressão, incluindo infeções e hemorragias que ocorram em doentes com LMA, podem ser exacerbadas pelo tratamento com Dacogen. Deste modo, os doentes estão sujeitos a um risco acrescido de infeções graves (devido a qualquer patogénio, tais como bactérias, fungos e vírus), com resultado potencialmente fatal (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção e tratados de imediato.

Em estudos clínicos, a maioria dos doentes apresentou mielossupressão basal de Grau 3/4. Registou-se um agravamento da mielossupressão na maioria dos doentes com anomalias basais de Grau 2, e mais frequentemente que nos doentes com anomalias basais de Grau 1 e 0. A mielossupressão provocada por Dacogen é reversível. Hemograma e contagem de plaquetas devem ser realizados regularmente, conforme clinicamente indicado e antes de cada ciclo de tratamento. Na presença de mielossupressão ou complicações derivadas da mesma, o tratamento com Dacogen pode ser interrompido e/ou podem ser instituídas medidas de suporte (ver secções 4.2 e 4.8).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (DPI) (incluindo infiltrações pulmonares, pneumonia organizada e fibrose pulmonar) sem sinais de etiologia infecciosa, em doentes a receber decitabina. Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos doentes com um início agudo ou agravamento inexplicado dos sintomas pulmonares, para excluir a DIP. Se a DPI for confirmada, deve ser iniciado o tratamento adequado (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estabelecida. A administração de Dacogen em doentes com compromisso hepático e em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de compromisso hepático deve ser efetuada com precaução. Devem ser efetuados testes de função hepática antes do início da terapêutica e antes de cada ciclo de tratamento, e conforme indicado clinicamente (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

A utilização em doentes com compromisso renal grave não foi estudada. A administração de Dacogen em doentes com compromisso renal grave deve ser efetuada com precaução (Depuração da Creatinina (CrCl) < 30 ml/min). Devem ser efetuados testes de função renal antes do início da terapêutica e antes de cada ciclo de tratamento, e conforme indicado clinicamente (ver secção 4.2).

Doença cardíaca

Os doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença cardíaca clinicamente instável foram excluídos dos estudos clínicos e, assim, a segurança e eficácia de Dacogen nestes doentes não foi estabelecida. No período pós-comercialização foram notificados casos de cardiomiopatia com descompensação cardíaca, em alguns casos reversível após descontinuação do tratamento, redução de dose ou tratamento corretivo. Os doentes, principalmente aqueles com antecedentes de doença cardíaca, devem ser monitorizados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.

Síndrome de diferenciação

Foram notificados casos de síndrome de diferenciação (também conhecido como síndrome de ácido retinóico) em doentes a receber decitabina. O síndrome de diferenciação pode ser fatal (ver secção 4.8). Deve ser considerado o tratamento com corticosteroides IV em altas doses e monitorização hemodinâmica no primeiro aparecimento de sintomas ou sinais sugestivos de síndrome de diferenciação. Deve ser considerada uma descontinuação temporária de Dacogen até à resolução dos sintomas e se for reiniciado, é recomendada precaução.

Excipientes

Este medicamento contém 0,5 mmol de potássio por frasco para injetáveis. Após reconstituição e diluição da solução para perfusão intravenosa, este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Este medicamento contém 0,29 mmol (6,67 mg) de sódio por frasco para injetáveis. Após reconstituição e diluição da solução para perfusão intravenosa, este medicamento contém entre 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) de sódio por dose (dependendo do fluido de perfusão utilizado para diluição), equivalente a 0,7-7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos formais de interação medicamentosa com decitabina.

Existe a possibilidade de uma interação medicamentosa com outros agentes que sejam igualmente ativados por fosforilação sequencial (através de atividades intracelulares da fosfoquinase) e/ou metabolizados por enzimas implicadas na inativação da decitabina (p.e. citidina desaminase). Assim, recomenda-se precaução na associação destas substâncias ativas com decitabina.

Impacto de medicamentos coadministrados na decitabina

As interações metabólicas mediadas pelo citocromo (CYP) 450 não são antecipadas uma vez que o metabolismo da decitabina não é mediado por este sistema, mas sim por desaminação oxidativa.

Impacto da decitabina nos medicamentos coadministrados

É improvável que a decitabina desloque os medicamentos coadministrados da sua ligação proteica plasmática, dado que a ligação proteica plasmática *in vitro* é reduzida (< 1%). Foi demonstrado que a decitabina é um inibidor fraco do transporte mediado por P-gp *in vitro* e, assim, também se espera que não afete o transporte mediado por P-gp de medicamentos coadministrados (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial genotóxico da decitabina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes e evitar engravidar enquanto são tratadas com Dacogen e durante 6 meses após a conclusão do tratamento. Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes e ser aconselhados a não conceberem enquanto estão a ser tratados com Dacogen, e nos 3 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 5.3).

A utilização de decitabina com contraceptivos hormonais não foi estudada.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Dacogen em mulheres grávidas. Os estudos demonstraram que a decitabina é teratogénica em ratos e ratinhos (ver secção 5.3). O risco potencial em humanos é desconhecido. Com base nos resultados de estudos em animais e respetivo mecanismo de ação, Dacogen não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos eficazes. Antes de iniciar o tratamento, todas as mulheres com potencial para engravidar devem realizar um teste de gravidez. Se Dacogen for utilizado durante a gravidez, ou se uma doente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a doente deve ser informada sobre os potenciais perigos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a decitabina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Dacogen está contraindicado durante a amamentação; assim, se o tratamento com este medicamento for necessário, a amamentação deve ser interrompida (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da decitabina na fertilidade em seres humanos. Em estudos animais não-clínicos, a decitabina altera a fertilidade masculina e é mutagénica. Dada a possibilidade de infertilidade como consequência da terapêutica com Dacogen, os homens devem ser aconselhados sobre a conservação de esperma e as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre a criopreservação de oócitos antes do início do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dacogen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes devem ser informados que, durante o tratamento, podem sofrer efeitos indesejáveis, como anemia. Assim, recomenda-se precaução ao conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas notificadas mais frequentemente ($\geq 35\%$) são pirexia, anemia e trombocitopenia.

As reações adversas medicamentosas de Grau 3/4 mais frequentes ($\geq 20\%$) incluíram pneumonia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril e anemia.

Em estudos clínicos, 30% dos doentes tratados com Dacogen e 25% dos doentes tratados no braço comparador apresentaram acontecimentos adversos que resultaram em morte durante o tratamento ou nos 30 dias após a última dose do medicamento em estudo.

No grupo de tratamento de Dacogen, registou-se uma maior incidência de interrupção do tratamento devido a acontecimentos adversos em mulheres, em comparação com os homens (43% *versus* 32%).

Lista tabelar de reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas relatadas em 293 doentes com LMA tratados com Dacogen estão resumidas na Tabela 1. A seguinte tabela reflete os dados de estudos clínicos da LMA e da experiência pós-comercialização. As reações adversas medicamentosas são listadas por categoria de frequência. As categorias de frequência estão definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada categoria, as reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas identificadas com Dacogen

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência (todos os Graus)	Reação Adversa Medicamentosa	Frequência	
			Todos os Graus ^a (%)	Graus 3-4 ^a (%)
Infeções e infestações	Muito frequentes	pneumonia [*]	24	20
		infecção do trato urinário [*]	15	7
		todas as outras infeções (virais, bacterianas, fúngicas) ^{*, b, c, d}	63	39
	Frequentes	choque séptico [*]	6	4
		sépsis [*]	9	8
		sinusite	3	1
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Desconhecido	síndrome de diferenciação	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	neutropenia febril [*]	34	32
		neutropenia [*]	32	30
		trombocitopenia ^{*, e}	41	38
		anemia	38	31
		leucopenia	20	18
	Pouco frequentes	pancitopenia [*]	< 1	< 1
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	hipersensibilidade, incluindo reação anafilática ^f	1	< 1

Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	hiperglicemia	13	3
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	dor de cabeça	16	1
Cardiopatias	Pouco frequentes	cardiomiopatia	< 1	< 1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	epistaxe	14	2
	Desconhecido	doença pulmonar intersticial	Desconhecido	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	diarreia	31	2
		vômitos	18	1
		náuseas	33	< 1
	Frequentes	estomatite	7	1
	Desconhecido	enterocolite, incluindo colite neutropênica, tífite*	Desconhecido	Desconhecido
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	função hepática anormal	11	3
	Frequentes	hiperbilirrubinemia ^g	5	< 1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	dermatose neutrófila febril aguda (Síndrome de Sweet)	< 1	NA
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	pirexia	48	9

^a Critérios de Terminologia Worst National Cancer Institute Common Terminology Criteria para os Graus de Acontecimentos Adversos.

^b Excluindo pneumonia, infecção do trato urinário, sépsis, choque séptico e sinusite.

^c As “outras infecções” mais frequentemente reportadas no estudo DACO-016 foram: herpes oral, candidíase oral, faringite, infecção do trato respiratório superior, celulite, bronquite e nasofaringite.

^d Incluindo enterocolite infecciosa.

^e Incluindo hemorragia associada a trombocitopenia, incluindo casos fatais.

^f Incluindo os termos preferidos hipersensibilidade, hipersensibilidade medicamentosa, reação anafilática, choque anafilático, reação anafilatoide e choque anafilatoide.

^g Em ensaios clínicos realizados para LMA e síndrome mielodisplásica (SMD), a frequência de notificação de hiperbilirrubinemia foi de 11% para todos os Graus e de 2% para os Graus 3-4.

* Inclui acontecimentos com resultado fatal.

NA = Não aplicável.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Reações adversas medicamentosas hematológicas

As reações adversas medicamentosas hematológicas relatadas mais frequentemente, associadas ao tratamento com Dacogen, incluíram neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia e leucopenia.

Foram relatadas reações adversas medicamentosas hematológicas graves, algumas das quais levaram a resultados fatais, como por exemplo hemorragia do sistema nervoso central (SNC) (2%) e hemorragia gastrointestinal (GI) (2%), no contexto de trombocitopenia grave, em doentes a receber decitabina.

As reações adversas medicamentosas hematológicas devem ser controladas através de monitorização de rotina de hemogramas completos e administração precoce de tratamentos de suporte, se necessário. Os tratamentos de suporte incluem a administração de antibióticos profiláticos e/ou tratamento de suporte com fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) para a neutropenia e transfusões para a anemia ou trombocitopenia, conforme as normas orientadoras da instituição. Para situações em que a administração de decitabina deve ser adiada, ver a secção 4.2.

Reações adversas medicamentosas graves a infecções e infestações

Reações adversas medicamentosas graves relacionadas com infecção, com resultados potencialmente fatais, tais como choque séptico, sépsis, pneumonia e outras infecções (virais, bacterianas, fúngicas) foram reportadas em doentes a receber decitabina.

Perturbações gastrointestinais

Durante o tratamento com decitabina foi reportada a ocorrência de enterocolite, incluindo colite neutropénica e tiflíte. A enterocolite pode desencadear complicações sépticas e estar associada a resultados fatais.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo infiltrações pulmonares, pneumonia organizacional e fibrose pulmonar) sem sinais de etiologia infecciosa, em doentes a receber decitabina.

Síndrome de diferenciação

Foram notificados casos de síndrome de diferenciação (também conhecido como síndrome de ácido retinóico) em doentes a receber decitabina. O síndrome de diferenciação pode ser fatal e os sintomas e dados clínicos incluem sofrimento respiratório, infiltrados pulmonares, febre, erupção cutânea, edema pulmonar, edema periférico, ganho de peso rápido, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensão e disfunção renal. O síndrome de diferenciação pode ocorrer com ou sem leucocitose concomitante. Também podem ocorrer síndrome de transudação capilar e coagulopatia (ver secção 4.4).

População pediátrica

A avaliação de segurança em doentes pediátricos é baseada nos dados de segurança limitados de um estudo de Fase I/II para avaliar a farmacocinética, segurança e eficácia de Dacogen em doentes pediátricos (com idade entre 1 e 14 anos) com LMA em recaída ou refratária (n = 17) (ver secção 5.1). Nenhum sinal de segurança novo foi observado neste estudo pediátrico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência direta de sobredosagem, nem existe antídoto específico. Contudo, dados iniciais de estudos clínicos disponíveis na literatura publicada envolvendo doses 20 vezes superiores à dose terapêutica atual, apresentaram um aumento da mielossupressão, incluindo neutropenia prolongada e trombocitopenia. É provável que a toxicidade seja manifestada sob a forma de exacerbações de reações adversas medicamentosas, especialmente mielossupressão. O tratamento para a sobredosagem deve ser de suporte.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos da pirimidina;
Código ATC: L01BC08

Mecanismo de ação

A decitabina (5-aza-2'-desoxicidina) é um análogo desoxinucleótido da citidina que inibe seletivamente as metiltransferases do ADN em doses reduzidas, resultando em hipometilação de

promotores do gene, o que pode originar reativação de genes de supressão tumoral, indução de diferenciação celular ou senescência celular, seguida por morte celular programada.

Experiência clínica

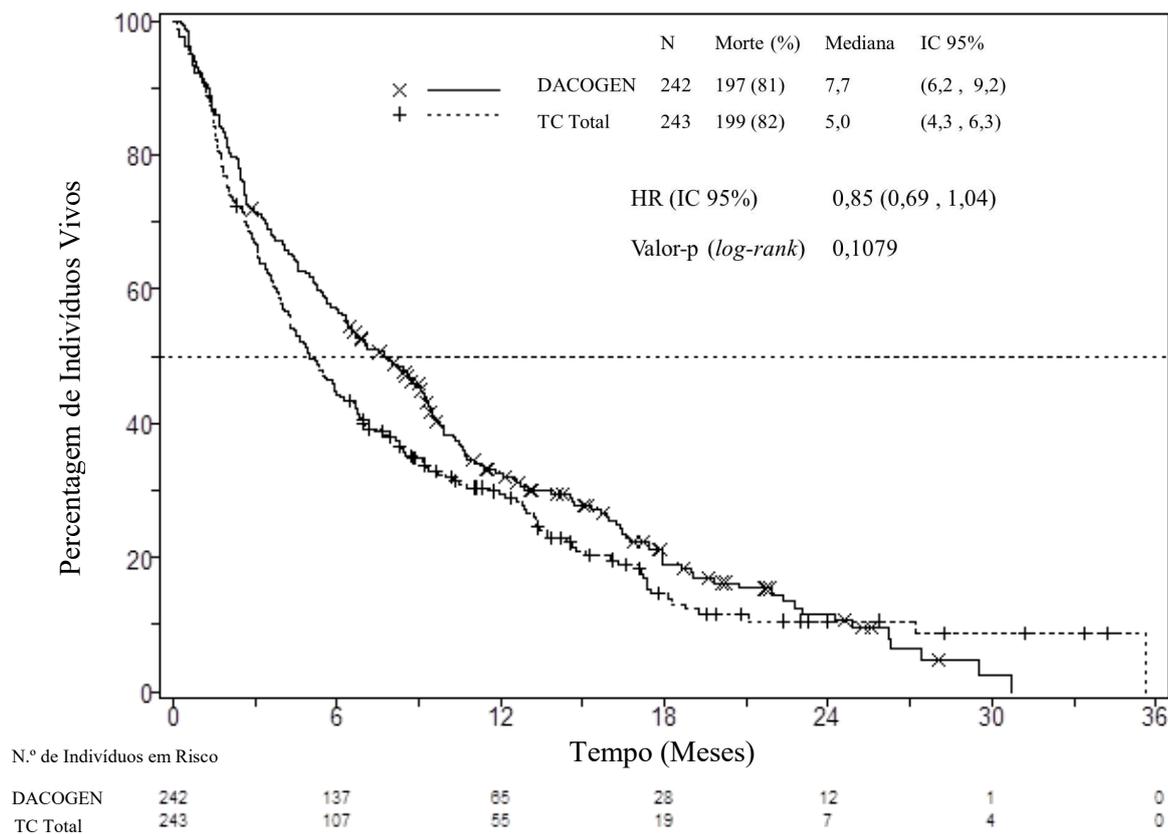
A utilização de Dacogen foi estudada num estudo de Fase III, aberto, aleatorizado e multicêntrico (DACO-016) realizado em indivíduos recentemente diagnosticados com LMA *de novo* ou secundária, de acordo com a classificação da OMS. Dacogen (n = 242) foi comparado ao tratamento de escolha (TC, n = 243), que consistiu na escolha do doente com aconselhamento do médico, de tratamento de suporte isolado (n = 28, 11,5%) ou 20 mg/m² de citarabina administrada por via subcutânea, uma vez por dia, durante 10 dias consecutivos, com repetição cada 4 semanas (n = 215, 88,5%). Dacogen foi administrado numa dose de 20 mg/m² sob a forma de perfusão intravenosa durante 1 hora, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos, com repetição cada 4 semanas.

Os indivíduos considerados elegíveis para quimioterapia de indução padrão não foram incluídos no estudo, conforme demonstrado através das seguintes características na avaliação basal. Na população intenção-de-tratar (ITT), a idade mediana foi de 73 anos (intervalo de 64 a 91 anos). Trinta e seis por cento dos indivíduos apresentava uma citogenética de baixo risco na avaliação basal. Os restantes indivíduos apresentavam uma citogenética de risco intermédio. Os doentes com citogenética favorável não foram incluídos no estudo. Vinte e cinco por cento apresentava um estado de desempenho ECOG ≥ 2 . Oitenta e um por cento dos indivíduos apresentava comorbilidades significativas (por exemplo, infeção, insuficiência cardíaca, insuficiência pulmonar). O número de doentes tratados com Dacogen por grupo racial foi de 209 caucasianos (86,4%) e 33 asiáticos (13,6%).

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a sobrevivência global. O parâmetro de avaliação secundário foi a taxa de remissão completa, que foi avaliada por peritos independentes. A sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência livre de acontecimentos foram os parâmetros de avaliação terciários.

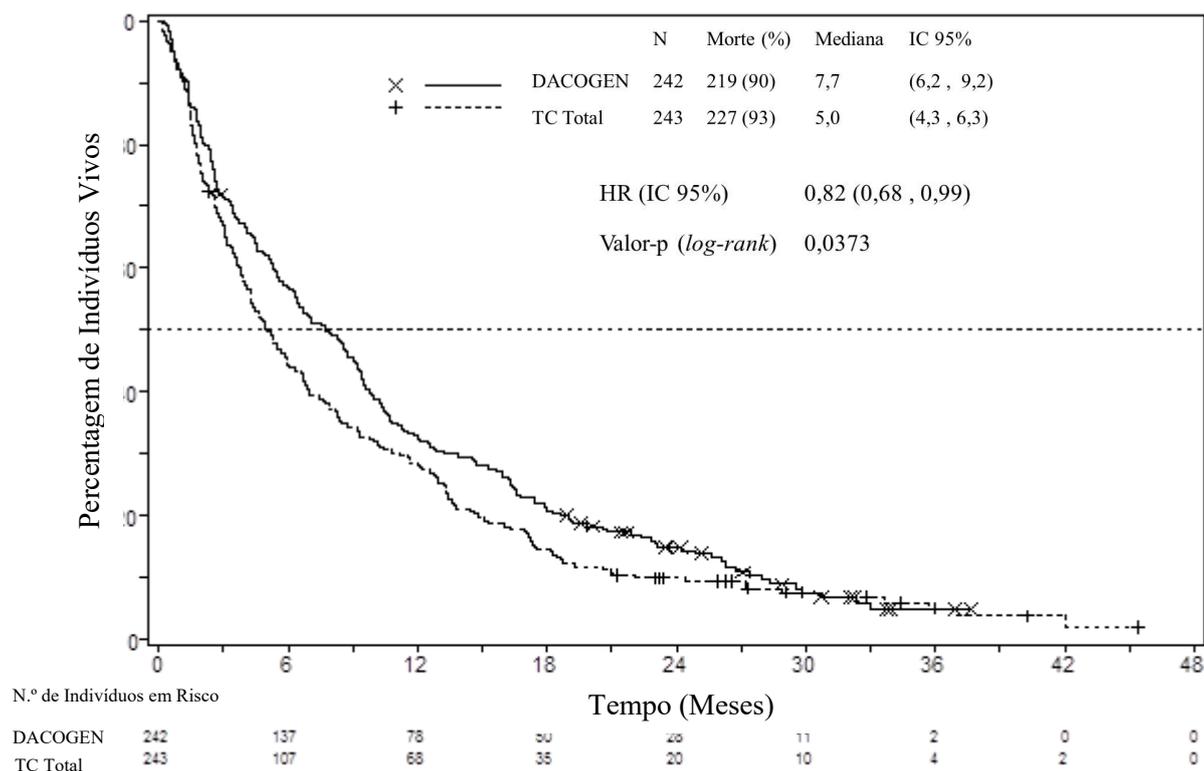
Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 7,7 meses em indivíduos tratados com Dacogen em comparação com 5,0 meses nos indivíduos do braço de tratamento de TC (*hazard ratio* 0,85; IC 95%: 0,69, 1,04, p = 0,1079). A diferença não atingiu significância estatística. Contudo, existiu uma tendência para melhoria da sobrevivência, com uma redução de 15% no risco de morte em indivíduos no braço de tratamento com Dacogen (Figura 1). Quando retirados da análise os dados de terapêutica subsequente potencialmente modificadora da doença (ou seja, quimioterapia de indução ou agente hipometilante), a análise de sobrevivência global apresentou uma redução de 20% no risco de morte em indivíduos no braço de tratamento com Dacogen [HR = 0,80, (IC 95% : 0,64; 0,99), valor-p = 0,0437)].

Figura 1. Sobrevivência global (População ITT)



Numa análise com 1 ano adicional de dados de sobrevivência estabelecidos, o efeito de Dacogen sobre a sobrevivência global demonstrou uma melhoria clínica, em comparação com o braço de tratamento constituído por TC (7,7 meses vs. 5,0 meses, respetivamente, HR = 0,82, IC 95% : 0,68, 0,99, valor-p nominal = 0,0373, Figura 2).

Figura 2. Análise de dados de sobrevivência global estabelecidos (População ITT)



Com base na análise inicial da população ITT, foi alcançada uma diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão completa (CR + CRp) a favor dos indivíduos no braço de tratamento com Dacogen, 17,8% (43/242), em comparação com o braço de tratamento com TC, 7,8% (19/243); diferença no tratamento de 9,9% (IC 95% : 4,07, 15,83), $p = 0,0011$. A mediana de tempo até melhor resposta e a mediana de duração da melhor resposta em doentes que alcançaram uma CR ou CRp foi de 4,3 meses e 8,3 meses, respetivamente. A sobrevivência livre de progressão foi significativamente superior em indivíduos no braço de tratamento constituído por Dacogen, 3,7 meses (IC 95%: 2,7; 4,6), em comparação com os indivíduos no braço de tratamento constituído por TC, 2,1 meses (IC 95%: 1,9; 3,1); *hazard ratio* 0,75 (IC 95% : 0,62, 0,91), $p = 0,0031$. Estes resultados, bem como outros parâmetros de avaliação, são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Outros parâmetros de avaliação de eficácia do estudo DACO-016 (População ITT).

Parâmetros de avaliação	Dacogen n = 242	TC (grupo combinado) n = 243	valor-p
CR + CRp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
CR	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
EFS ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		
PFS ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	HR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b		

CR = remissão completa; CRp = remissão completa com recuperação incompleta das plaquetas, EFS = sobrevivência livre de acontecimentos, PFS = sobrevivência livre de progressão, OR = odds ratio, HR = hazard ratio
- = Não avaliável

^a Reportado sob a forma de mediana em meses

^b Intervalos de confiança de 95%

As taxas de sobrevivência global e de remissão completa nos subgrupos pré-específicos relacionados com a doença (ou seja, risco citogenético, escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG], idade, tipo de LMA e contagem inicial de blastos da medula óssea) foram consistentes com os resultados da população global do estudo.

A utilização de Dacogen como terapêutica inicial também foi avaliada num estudo de Fase II, aberto, de braço de tratamento único (DACO-017), realizado em 55 indivíduos com idade > 60 anos, com LMA de acordo com a classificação da OMS. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de remissão completa (CR), a qual foi avaliada por peritos independentes. O parâmetro de avaliação secundário do estudo foi a sobrevivência global. Dacogen foi administrado numa dose de 20 mg/m² sob a forma de perfusão intravenosa, durante 1 hora, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos, com repetição cada 4 semanas. Na análise de ITT, foi observada uma taxa de CR de 23,6% (IC 95% : 13,2 a 37) em 13/55 indivíduos tratados com Dacogen. A mediana de tempo até CR foi de 4,1 meses e a mediana de duração de CR foi de 18,2 meses. Na população ITT, a mediana de sobrevivência global foi de 7,6 meses (IC 95%: 5,7, 11,5).

A eficácia e segurança de Dacogen não foram avaliadas em doentes com leucemia promielocítica aguda ou leucemia do SNC.

População pediátrica

Um estudo aberto, multicêntrico de Fase I/II avaliou a segurança e eficácia de Dacogen na administração sequencial com citarabina em crianças com idade entre 1 mês e < 18 anos, com LMA em recaída ou refratária. Um total de 17 indivíduos foram incluídos no estudo, e receberam Dacogen 20 mg/m², dos quais 9 indivíduos receberam citarabina 1 g/m² e 8 indivíduos receberam citarabina administrada na dose máxima tolerada de 2 g/m². Todos os indivíduos descontinuaram o tratamento do estudo. As razões para a descontinuação do tratamento incluíram progressão de doença (12 [70,6%] indivíduos), indivíduos que prosseguiram para transplante (3 [17,6%]), decisão do investigador (1 [5,9%]), e “outra” (1 [5,9%]). Os eventos adversos notificados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de Dacogen em adultos (ver secção 4.8). Com base nestes resultados negativos, Dacogen não deve ser utilizado em crianças com LMA, com idade < 18 anos, uma vez que a eficácia não foi estabelecida (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) populacionais da decitabina foram combinados a partir de 3 estudos clínicos realizados em 45 doentes com LMA ou síndrome mielodisplásica (SMD) utilizando o regime de 5 dias. Em cada estudo, a farmacocinética (PK) da decitabina foi avaliada no quinto dia do primeiro ciclo de tratamento.

Distribuição

A farmacocinética da decitabina após administração intravenosa sob a forma de perfusão durante 1 hora foi descrita por um modelo linear bicompartimental, caracterizado pela rápida eliminação do compartimento central e por uma distribuição relativamente lenta do compartimento periférico. Para um doente normal (peso 70 kg/área de superfície corporal 1,73 m²), os parâmetros farmacocinéticos da decitabina são listados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Resumo da análise PK da população para um doente normal a receber perfusões diárias com duração de 1 hora de Dacogen, numa dose de 20 mg/m² durante 5 dias, cada 4 semanas.

Parâmetro ^a	Valor Previsto	IC 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

^a A dose total por ciclo foi de 100 mg/m²

A decitabina apresenta uma PK linear e, após a perfusão intravenosa, as concentrações em estado estacionário são alcançadas num período de 0,5 horas. Com base na simulação de um modelo, os parâmetros PK foram independentes do tempo (ou seja, não foram alterados entre ciclos) e não foi observada qualquer acumulação com este regime posológico. A ligação proteica plasmática da decitabina é negligenciável (< 1%). O Vd_{ss} (volume de distribuição no estado estacionário) da decitabina em doentes oncológicos é elevado indicando a distribuição nos tecidos periféricos. Não existiram evidências de dependência da idade, depuração da creatinina, bilirrubina total ou doença.

Biotransformação

A nível intracelular, a decitabina é ativada por fosforilação sequencial através das atividades da fosfoquinase no trifosfato correspondente, que é então incorporado pela polimerase do ADN. Os dados do metabolismo *in vitro* e os resultados do estudo ajustado para a massa corporal humana indicaram que o sistema do citocromo P450 não está envolvido no metabolismo da decitabina. A via principal de metabolismo é provavelmente através da desaminação pela citidina desaminase no fígado, rins, epitélio intestinal e sangue. Os resultados do estudo ajustado para a massa corporal humana revelaram que a decitabina inalterada no plasma representava aproximadamente 2,4% da radioatividade total no plasma. Não se considera que os principais metabolitos circulantes sejam farmacologicamente ativos. A presença destes metabolitos na urina, juntamente com a elevada depuração corporal total e reduzida excreção urinária de decitabina inalterada na urina (~4% da dose), indica que a decitabina é consideravelmente metabolizada *in vivo*. Estudos *in vitro* demonstram que a decitabina não inibe nem induz as enzimas do CYP 450 até mais de 20 vezes da concentração plasmática máxima (C_{max}) terapêutica observada. Assim, as interações medicamentosas metabólicas mediadas pelo CYP não são previsíveis, e é improvável que a decitabina interaja com agentes metabolizados por estas vias. Além disso, os dados *in vitro* demonstram que a decitabina é um fraco substrato da P-gp.

Eliminação

A depuração plasmática média após administração intravenosa em indivíduos oncológicos foi > 200 l/h, com variação interindividual moderada (o coeficiente de variação (CV) é de aproximadamente 50%). A excreção do fármaco inalterado parece desempenhar apenas um papel menor na eliminação da decitabina.

Os resultados do estudo ajustado para a massa corporal humana com ¹⁴C-decitabina radioativa em doentes oncológicos demonstraram que 90% da dose administrada de decitabina (4% fármaco inalterado) é excretada na urina.

Informação adicional nas populações especiais

Não foram realizados estudos formais sobre os efeitos da insuficiência renal ou hepática, sexo, idade ou raça na farmacocinética da decitabina. A informação em populações especiais foi obtida a partir dos dados farmacocinéticos dos 3 estudos referidos acima, e de um estudo de Fase I em indivíduos com SMD (N = 14; 15 mg/m² x 3-horas q8h x 3 dias).

Idosos

A análise farmacocinética populacional demonstrou que a farmacocinética da decitabina não depende da idade (intervalo estudado: idade compreendida entre 40 a 87 anos; mediana de 70 anos).

População Pediátrica

A análise PK populacional de decitabina demonstrou que após a consideração do tamanho corporal, não existem diferenças entre os parâmetros PK de decitabina em doentes pediátricos com LMA e adultos com LMA ou SMD.

Sexo

A análise farmacocinética populacional não evidenciou quaisquer diferenças clinicamente relevantes entre homens e mulheres.

Raça

A maioria dos doentes estudados era caucasiana. Contudo, a análise farmacocinética populacional indicou que a raça não tinha qualquer efeito aparente na exposição à decitabina.

Compromisso hepático

A PK da decitabina não foi formalmente estudada em doentes com compromisso hepático. Os resultados do estudo ajustado para a massa corporal humana e os estudos *in vitro* acima referidos indicaram que é improvável que as enzimas do CYP estejam envolvidas no metabolismo da decitabina. Os dados limitados da análise PK populacional também não indicaram dependências significativas dos parâmetros PK na concentração de bilirrubina total, apesar de um largo intervalo de níveis de bilirrubina total. Assim, não é provável que a exposição à decitabina seja afetada em doentes com insuficiência da função hepática.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais sobre a PK da decitabina em doentes com compromisso renal. A análise PK populacional sobre os dados limitados da decitabina não indicou dependências significativas dos parâmetros PK na depuração normalizada da creatinina, um indicador da função renal. Assim, não é provável que a exposição à decitabina seja afetada em doentes com insuficiência da função renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com decitabina. Evidências da literatura indicam que a decitabina tem potencial carcinogénico. Os dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* fornecem evidências suficientes de que a decitabina tem potencial genotóxico. Dados da literatura também indicam que a decitabina tem acontecimentos adversos em todos os aspetos do ciclo reprodutor, incluindo fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal e desenvolvimento pós-natal. Estudos de toxicidade de dose repetida multiciclo realizados em ratos e coelhos indicaram que a toxicidade primária foi mielossupressão, incluindo efeitos na medula óssea, o que foi reversível após cessação do tratamento. Também foi observada toxicidade gastrointestinal e, nos homens, atrofia testicular, que não foi reversível durante os períodos de recuperação programados. A administração de decitabina em ratos neonatais/juvenis apresentou um perfil de toxicidade geral comparável ao de ratos mais velhos. Quando os ratos neonatais /juvenis foram tratados com doses induzindo mielossupressão, o desenvolvimento neurocomportamental e a capacidade reprodutiva não foram afetados. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dihidrogenofosfato de potássio (E340)

Hidróxido de sódio (E524)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Solução reconstituída e diluída

No período de 15 minutos após a reconstituição, o concentrado (em 10 ml de água estéril para injetáveis) deve continuar a ser diluído com fluidos de perfusão frios (2°C - 8°C). Esta solução diluída preparada para perfusão intravenosa pode ser armazenada a 2°C - 8°C, até um máximo de 3 horas, seguida de até 1 hora à temperatura ambiente (20°C - 25°C), antes da administração.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado no período de tempo acima recomendado. É da responsabilidade do utilizador seguir os tempos e as condições de conservação recomendadas e assegurar que a reconstituição foi realizada em condições assépticas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I de 20 ml, fechado com uma rolha de borracha de butilo e selado com uma cápsula de fecho tipo *flip-off* (de abertura fácil) sobre o selo de alumínio, contendo 50 mg de decitabina.

Embalagem: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recomendações para um manuseamento seguro

O contacto da pele com a solução deve ser evitado e devem ser utilizadas luvas protetoras. Devem ser adotados os procedimentos normais para manuseamento e eliminação adequados de medicamentos citotóxicos.

Procedimento de reconstituição

O pó deve ser reconstituído com 10 ml de água para injetáveis em condições assépticas. Após a reconstituição, cada ml contém aproximadamente 5 mg de decitabina a um pH de 6,7 a 7,3. No período de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve continuar a ser diluída com fluidos de perfusão frios (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] ou solução injetável de glucose a 5%) para uma concentração final de 0,15 a 1,0 mg/ml. Para informações sobre o prazo de validade e precauções de conservação após reconstituição, ver a secção 6.3.

A perfusão de Dacogen não deve ser realizada pela mesma linha/acesso intravenoso com outros medicamentos.

Eliminação

Este medicamento é de utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/792/001

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2012
Data da última renovação: 22 de maio de 2017

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dacogen 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
decitabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de decitabina.
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 5 mg de decitabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: dihidrogenofosfato de potássio (E340), hidróxido de sódio (E524) e ácido clorídrico.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração única.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frasco para injetáveis fechado: Não conservar acima de 25°C.

Consultar o folheto informativo para mais informações sobre o prazo de validade do produto reconstituído e diluído.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/792/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dacogen 50 mg pó para perfusão
decitabina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTRAS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dacogen 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão decitabina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dacogen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dacogen
3. Como utilizar Dacogen
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dacogen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dacogen e para que é utilizado

O que é Dacogen

Dacogen é um medicamento anticancerígeno. Contém a substância ativa “decitabina”.

Para que é utilizado Dacogen

Dacogen é utilizado para tratar um tipo de cancro chamado “leucemia mieloide aguda” ou “LMA”. Este tipo de cancro afeta as células do seu sangue. Ser-lhe-á administrado Dacogen quando lhe for diagnosticado LMA pela primeira vez. É utilizado em adultos.

Como atua Dacogen

Dacogen interrompe o crescimento das células cancerígenas. Também elimina as células cancerígenas.

Se tiver dúvidas sobre a forma como Dacogen atua ou porque lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dacogen

Não utilize Dacogen

- Se tem alergia à decitabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se está a amamentar.

Se não tiver a certeza se alguma das situações referidas acima se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dacogen.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dacogen, se tem:

- um número reduzido de plaquetas, glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos,
- uma infeção,
- doença hepática,
- doença renal grave,

- doença cardíaca.

Se não tiver a certeza se alguma das situações referidas acima se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dacogen.

Dacogen pode causar uma reação imune grave chamada ‘síndrome de diferenciação’ (ver secção 4 ‘Efeitos indesejáveis possíveis’).

Análises e exames

Irá realizar análises sanguíneas antes de iniciar o tratamento com Dacogen e no início de cada ciclo de tratamento. Estas análises servem para verificar se:

- tem células sanguíneas suficientes e
- se o seu fígado e os seus rins estão a funcionar de forma adequada.

Fale com o seu médico sobre o significado dos resultados das suas análises sanguíneas.

Crianças e adolescentes

Dacogen não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Dacogen

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto deve-se ao facto de Dacogen poder afetar o mecanismo de ação de outros medicamentos. Os outros medicamentos também podem afetar o mecanismo de ação de Dacogen.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não deve utilizar Dacogen se está grávida, pois pode prejudicar o seu bebé. Se está em idade fértil, o seu médico irá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Dacogen. Se engravidar durante o tratamento com Dacogen, informe imediatamente o seu médico.
- Se estiver a utilizar Dacogen, não deve amamentar, pois não se conhece se o medicamento passa para o leite materno.

Fertilidade e contraceção masculina e feminina

- Os homens não devem conceber durante o tratamento com Dacogen.
- Os homens devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 3 meses após interrupção do tratamento.
- Informe o seu médico se desejar conservar o seu esperma antes do início do tratamento.
- As mulheres em idade fértil têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.
- Informe o seu médico se desejar congelar os seus óvulos antes do início do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou fraco após utilizar Dacogen. Se isto acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Dacogen contém potássio e sódio

- Este medicamento contém 0,5 mmol de potássio em cada frasco para injetáveis. Após preparação do medicamento, este contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.
- Este medicamento contém 0,29 mmol (6,67 mg) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Após preparação do medicamento, este contém entre 13,8 mg-138 mg de sódio por dose, equivalente a 0,7-7% da ingestão diária

máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Fale com o seu médico se está a seguir uma dieta com pouco sal.

3. Como utilizar Dacogen

Dacogen irá ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro com formação para administrar este tipo de medicamento.

Quantidade a utilizar

- O seu médico irá determinar a sua dose de Dacogen que depende da sua altura e peso (área de superfície corporal).
- A dose é de 20 mg/m² de área de superfície corporal.
- Irá receber Dacogen diariamente durante 5 dias, seguidos de 3 semanas sem administração do medicamento. Isto denomina-se “ciclo de tratamento” e é repetido cada 4 semanas. Irá receber, habitualmente, pelos menos 4 ciclos de tratamento.
- O seu médico pode adiar a sua administração e alterar o número total de ciclos, dependendo da sua resposta ao tratamento.

Como administrar Dacogen

A solução é administrada na veia (sob a forma de perfusão) durante uma hora.

Se lhe for administrado mais Dacogen do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de lhe ser administrado mais do que deveria (uma sobredosagem), o seu médico irá verificar a possível existência de efeitos indesejáveis e gerir os mesmos conforme necessário.

Caso se tenha esquecido da sua consulta para receber Dacogen

Se faltar a uma consulta, marque outra assim que possível. Isto porque, para que este medicamento seja o mais eficaz possível, é importante seguir o esquema posológico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis que podem surgir com este medicamento são:

Se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro

- Febre: isto pode ser um sinal de infeção provocada por níveis baixos de glóbulos brancos no sangue (muito frequente).
- Dor no peito ou falta de ar (com ou sem febre ou tosse): podem ser sinais de uma infeção pulmonar denominada “pneumonia” (muito frequente) ou pulmões inflamados (doença pulmonar intersticial [frequência desconhecida]) ou cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco [pouco frequente] que pode ser acompanhada de inchaço dos tornozelos, mãos, pernas e pés).
- Hemorragia: incluindo sangue nas fezes. Isto pode ser um sinal de hemorragia no estômago ou intestino (frequente).
- Dificuldade em mover-se, falar, compreender ou ver; dor de cabeça forte e súbita, convulsões, dormência ou fraqueza em qualquer parte do corpo. Estes podem ser sinais de hemorragia dentro da sua cabeça (frequente).
- Dificuldade em respirar, inchaço dos lábios, comichão ou erupção na pele. Isto pode ser devido a uma reação alérgica (hipersensibilidade [frequente]).

- Reação imune grave (síndrome de diferenciação) que pode causar febre, tosse, dificuldade em respirar, erupção cutânea, urina diminuída, hipotensão (tensão baixa do sangue), inchaço dos braços ou pernas e ganho de peso rápido (desconhecido).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves acima descritos, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Outros efeitos indesejáveis de Dacogen incluem

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- infecção urinária
- outras infecções em qualquer outra parte do corpo, causadas por bactérias, vírus ou fungos
- maior facilidade em ter hemorragia ou nódos negros – podem ser sinais de diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- sensação de cansaço ou palidez – podem ser sinais de diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- níveis aumentados de açúcar no sangue
- dor de cabeça
- hemorragias nasais
- diarreia
- vômitos
- náuseas
- febre
- função anormal do fígado

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- infecção do sangue causada por bactéria – pode ser um sinal de níveis baixos de glóbulos brancos no sangue
- inflamação ou corrimento nasal, inflamação dos seios nasais
- feridas na boca ou na língua
- níveis aumentados de “bilirrubina” no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)

- diminuição do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- doença do músculo cardíaco
- manchas vermelhas, elevadas e dolorosas na pele, febre, aumento do número de glóbulos brancos no sangue – podem ser sinais de “Dermatose Neutrófila Febril Aguda” ou “Síndrome de Sweet”

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação intestinal (enterocolite, colite e tiflíte), com sintomas de dor abdominal, distensão abdominal ou diarreia. A enterocolite pode desencadear complicações sépticas e estar associada a resultados fatais.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dacogen

- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico é responsável por conservar Dacogen.
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25° C.
- Após reconstituição, o concentrado deve continuar a ser diluído, no período de 15 minutos utilizando fluidos de perfusão frios. Esta solução diluída preparada pode ser conservada no frio, entre 2°C - 8°C, até um máximo de 3 horas, seguida de até 1 hora à temperatura ambiente (20°C – 25°C) antes da administração.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico é responsável pela correta eliminação de qualquer porção de Dacogen que não tenha sido utilizada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dacogen

- A substância ativa é a decitabina. Cada frasco para injetáveis de pó contém 50 mg de decitabina. Após reconstituição com 10 ml de água para preparações injetáveis, cada ml de concentrado contém 5 mg de decitabina.
- Os outros componentes são dihidrogenofosfato de potássio (E340), hidróxido de sódio (E524) e ácido clorídrico (para ajuste do pH). Ver secção 2.

Qual o aspeto de Dacogen e conteúdo da embalagem

Dacogen é um pó branco a esbranquiçado para concentrado para solução para perfusão. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro de 20 ml contendo 50 mg de decitabina. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

1. RECONSTITUIÇÃO

O contacto da pele com a solução deve ser evitado e devem ser utilizadas luvas protetoras. Devem ser adotados os procedimentos normais para manuseamento e eliminação adequados de medicamentos citotóxicos.

O pó deve ser reconstituído com 10 ml de água para preparações injetáveis em condições assépticas. Após a reconstituição, cada ml contém aproximadamente 5 mg de decitabina a um pH de 6,7 a 7,3. No período de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve continuar a ser diluída com fluidos de perfusão frios (2°C – 8°C) (solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml [0,9%] ou solução injetável de glucose a 5%) para uma concentração final de 0,15 a 1,0 mg/ml.

Para informações sobre o prazo de validade e precauções de conservação após reconstituição, ver a secção 5 do folheto informativo.

2. ADMINISTRAÇÃO

Realize a perfusão por via intravenosa da solução reconstituída durante 1 hora.

3. ELIMINAÇÃO

Cada frasco para injetáveis é de utilização única e qualquer solução remanescente deve ser eliminada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.