

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrDACOGEN^{MD}

Décitabine pour injection intraveineuse

Poudre, 50 mg/fiole

Agent antinéoplasique – Analogue de la pyrimidine

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Tokyo, 101-8535 Japon

Date de préparation :
10 juillet 2019

Importé et distribué par :
Otsuka Canada Pharmaceutique
Saint-Laurent, QC
H4S 2C9

Numéro de contrôle de la présentation : 217663

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Mode d'administration.....	8
4.4 Reconstitution	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.3 Effets indésirables observés au cours des études cliniques (chez l'enfant)	24
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1 Interactions médicament-médicament	26
9.2 Interactions médicament-aliment.....	26

9.3	Interactions médicament- plante médicinale	26
9.4	Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire	26
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie	27
10.3	Pharmacocinétique	27
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DACOGEN^{MD} (décitabine) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) *de novo* ou secondaire, n'ayant jamais ou ayant déjà traités par chimiothérapie, qui ne sont pas jugés admissibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment :

- les patients dont le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) se situe dans les catégories intermédiaire-1, intermédiaire-2 et risque élevé;
- les cas de SMD appartenant à tout sous-type hématologique FAB (classification franco-américano-britannique : anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, et leucémie myélomonocytaire chronique).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Le SMD est rare chez l'enfant. DACOGEN n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de DACOGEN chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et des sujets plus jeunes. Toutefois, les infections liées au cathétérisme ont été plus fréquentes chez les participants plus âgés (d'au moins 75 ans) à un essai clinique de phase III (fréquences rapportées de 5 et 24 % respectivement chez les sujets d'au moins 65 ans et d'au moins 75 ans).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DACOGEN est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou constituant du contenant. Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour obtenir la liste complète des ingrédients.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

DACOGEN ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des antinéoplasiques.

- Risque de neutropénie et de thrombocytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique).
- Risque pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction; et Populations particulières, Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

DACOGEN doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

Une prémédication antiémétique standard peut être offerte au patient. Une hausse légère ou modérée de la fréquence des nausées, des vomissements et de la diarrhée a été rapportée pendant l'emploi de DACOGEN (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

DACOGEN peut être administré suivant deux schémas. Quel que soit le schéma appliqué, l'administration d'au moins 4 cycles de perfusion est recommandée; toutefois, l'obtention d'une réponse complète ou partielle peut prendre plus de 4 cycles. Pour évaluer la réponse au traitement et dépister les effets toxiques, on peut réaliser un hémogramme et compter les plaquettes si l'état clinique le justifie, mais il faut le faire au moins avant chaque cycle. Il convient d'évaluer la fonction hépatique et de mesurer la créatininémie avant la mise en route du traitement.

En présence d'effet indésirable de nature hématologique ou autre, le traitement peut être reporté à la discrétion du médecin traitant (voir Posologie recommandée et modification posologique).

Si, après 4 cycles, les paramètres hématologiques (p. ex., nombre de plaquettes ou numération absolue des neutrophiles) ne sont pas revenus à leurs valeurs préthérapeutiques ou que la maladie progresse (augmentation du nombre de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse), on peut conclure que le patient ne répond pas au traitement et on doit envisager d'autres solutions de traitement.

La posologie doit être modifiée en cas de manifestations de toxicité hématologiques ou autres.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

DACOGEN peut s'administrer suivant deux schémas.

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

DACOGEN s'administre à raison de 15 mg/m² de surface corporelle par perfusion continue (voie intraveineuse) de 3 heures répétée toutes les 8 heures pendant 3 jours consécutifs. Ce cycle peut être répété toutes les 6 semaines suivant la réponse clinique du patient et les manifestations de toxicité observées.

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

DACOGEN s'administre à raison de 20 mg/m² de surface corporelle par perfusion continue (voie intraveineuse) de 1 heure répétée quotidiennement pendant 5 jours consécutifs. Ce cycle peut être répété toutes les 4 semaines suivant la réponse clinique du patient et les manifestations de toxicité observées.

Modification posologique

En présence des manifestations de toxicité décrites ci-dessous, il convient de modifier la posologie de DACOGEN.

Manifestations de toxicité non hématologiques

En présence des manifestations de toxicité non hématologiques suivantes, il faut reporter la perfusion de DACOGEN jusqu'à ce que ces manifestations aient cédé.

- Créatininémie ≥ 2 mg/dL
- Taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou bilirubinémie totale ≥ 2 fois la limite supérieure normale (LSN)
- Infection évolutive ou non jugulée

Manifestations de toxicité hématologiques

La myélosuppression et les événements indésirables liés à la myélosuppression (thrombocytopénie, anémie, neutropénie et neutropénie fébrile) sont fréquents chez les patients traités et non traités. Les complications de la myélosuppression incluent les infections et les saignements. Le médecin traitant pourra décider de retarder le traitement en cas de complications liées à une myélosuppression comme celles qui sont décrites ci-dessous. Le traitement pourra reprendre une fois ces complications atténuées ou stabilisées grâce à un traitement adéquat (traitement anti-infectieux, transfusions ou administration de facteurs de croissance).

- Neutropénie fébrile (température $\geq 38,5$ °C et numération absolue des neutrophiles $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infection virale, bactérienne ou fongique évolutive (c.-à-d., exigeant un traitement anti-infectieux par voie intraveineuse ou des soins de soutien importants)
- Hémorragie (gastro-intestinale, génito-urinaire, pulmonaire avec nombre de plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{L}$, ou toute hémorragie du système nerveux central) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Si les paramètres hématologiques mettent plus de 6 semaines à se rétablir (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$ et nombre de plaquettes $\geq 50\,000/\mu\text{L}$) après le dernier cycle de perfusion de DACOGEN, il faut reporter le prochain cycle à plus tard, pour le reprendre à dose réduite temporairement, comme suit :

- S'il faut administrer DACOGEN pendant une période allant de 6 à 8 semaines, on peut reporter la perfusion suivante jusqu'à 2 semaines plus tard, et ramener temporairement la dose à 11 mg/m^2 toutes les 8 heures ($33\text{ mg/m}^2/\text{jour}$, $99\text{ mg/m}^2/\text{cycle}$) à la reprise du traitement;
- S'il faut administrer DACOGEN pendant une période allant de 8 à 10 semaines, on peut réaliser une ponction médullaire afin d'évaluer la situation. Si la maladie ne progresse pas, on peut reporter la perfusion suivante jusqu'à 2 semaines plus tard, et ramener la dose à 11 mg/m^2 toutes les 8 heures ($33\text{ mg/m}^2/\text{jour}$, $99\text{ mg/m}^2/\text{cycle}$) à la reprise du traitement, pour administrer cette même dose ou une dose plus élevée lors des cycles suivants si l'état clinique du patient le justifie.

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

La diminution de la dose est déconseillée durant le traitement de 5 jours.

Si les paramètres hématologiques mettent plus de 4 semaines à se rétablir (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$ et nombre de plaquettes $\geq 50\,000/\mu\text{L}$) après le dernier cycle de perfusion de DACOGEN, il faut reporter le prochain cycle à plus tard.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DACOGEN chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Le SMD est rare chez l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et des sujets plus jeunes. Toutefois, les infections liées au cathétérisme ont été plus fréquentes chez les participants plus âgés (d'au moins 75 ans) à un essai clinique de phase III (fréquences rapportées de 5 et 24 % respectivement chez les sujets d'au moins 65 ans et d'au moins 75 ans).

Insuffisance rénale : Aucun patient atteint d'insuffisance rénale n'a été admis aux essais. La décitabine est excrétée principalement (90 %) dans les urines. Il faut administrer DACOGEN avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale et assurer une étroite surveillance afin de dépister des effets toxiques pouvant inclure la détérioration de la fonction rénale. En présence de manifestations de toxicité non hématologiques, il convient de mesurer la créatininémie avant la mise en route du traitement. Le traitement doit être reporté tant que la créatininémie est $\geq 2\text{ mg/dL}$ (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : Il n'existe pas de données sur l'emploi de DACOGEN chez les patients ayant une insuffisance hépatique parce que ce type de patient a été exclu des essais. L'hyperbilirubinémie peut survenir peu de temps après le début du traitement. Il faut administrer DACOGEN avec prudence à ces patients et surveiller étroitement la fonction hépatique tout au long du traitement. L'évaluation de la fonction hépatique s'impose avant la mise en route du traitement ainsi qu'en présence de manifestations de toxicité non hématologiques. Il faut reporter le traitement par DACOGEN tant que le taux d'ALT et la bilirubinémie totale sont

≥ 2 fois à la LSN (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

4.3 Mode d'administration

DACOGEN s'administre par perfusion (voie intraveineuse).

Comme DACOGEN est un médicament cytotoxique, sa manipulation et sa préparation exigent certaines précautions. Les techniques de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments antinéoplasiques doivent être appliquées (voir INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

4.4 Reconstitution

Reconstituer DACOGEN avec 10 mL d'eau stérile pour injection, dans des conditions d'asepsie et à la température ambiante; faire tourner la solution délicatement pour favoriser la dissolution du produit et vérifier que la solution est limpide (exempte de particules visiblement non dissoutes). Après reconstitution, chaque mL contient environ 5 mg de décitabine à un pH allant de 6,7 à 7,3.

Tableau 1 – Reconstitution

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter	Volume final approximatif	Concentration nominale par mL
50 mg de poudre lyophilisée	10 mL	10 mL	5 mg/mL

Si on prévoit d'administrer le produit au cours des 15 minutes qui suivent sa reconstitution, il faut immédiatement diluer la solution concentrée suivant la procédure recommandée avec un liquide pour perfusion, comme une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, afin d'obtenir une concentration finale de médicament de 0,1 à 1 mg/mL.

À moins que sa perfusion débute dans les 15 minutes suivant sa reconstitution, la solution concentrée doit être diluée dans un liquide pour perfusion **froid** (de 2 à 8 °C) et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C durant une période maximale de 4 heures, jusqu'au moment de son administration (voir ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Avant l'administration, examiner la solution diluée pour vérifier qu'elle ne contient aucune particule ou n'est pas décolorée. Si la solution paraît trouble ou contient des particules, NE PAS l'administrer.

Avant l'administration, vérifier que le sac pour perfusion ne fuit pas en le comprimant fermement; vérifier que le sceau est intact. En présence de fuite, jeter la solution car elle pourrait ne plus être stérile.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit reprendre le plus rapidement possible.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu contre le surdosage de DACOGEN. L'administration de DACOGEN en doses plus fortes a été liée à une aggravation de la myélosuppression incluant une neutropénie et une thrombocytopénie prolongées. En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être prises.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion (voie intraveineuse)	Fiole en verre transparent incolore à usage unique contenant 50 mg de poudre lyophilisée pour solution pour perfusion à 5 mg/mL après reconstitution	Dihydrogénophosphate de potassium, hydroxyde de sodium

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

DACOGEN ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques contre le cancer.

Comme DACOGEN est un médicament cytotoxique, sa manipulation et sa mise au rebut exigent certaines précautions (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

À la température ambiante, la solution concentrée de DACOGEN risque de se dégrader si elle n'est pas administrée dans les 15 minutes qui suivent sa reconstitution. Il faut donc la diluer dans un liquide pour perfusion froid et la réfrigérer à une température de 2 à 8 °C durant une période maximale de 4 heures, jusqu'au moment de son administration (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode d'administration, Reconstitution; et ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité n'a porté sur la décitabine. Le pouvoir mutagène de la décitabine a été observé dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo* (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Système cardiovasculaire

L'effet de DACOGEN sur l'intervalle QT ou QTc n'a pas fait l'objet d'une étude clinique approfondie. Étant donné que les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque

congestive grave ou de maladie cardiaque cliniquement instable ont été exclus des études cliniques, l'innocuité et l'efficacité de DACOGEN n'ont pas été établies chez ces patients. Tout patient ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive grave ou de maladie cardiaque cliniquement instable doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être informés qu'ils pourraient avoir des effets indésirables causés par l'anémie, tels que fatigue, étourdissements, confusion mentale et vision embrouillée, pendant le traitement. Par conséquent, la prudence s'impose au volant et lors de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système hématologique

Hémorragies

Des effets indésirables graves de nature hémorragique, comme des hémorragies du système nerveux central (1 %) et des hémorragies gastro-intestinales (2 %), ont été liés à une thrombocytopénie marquée chez des patients qui recevaient DACOGEN. Pendant l'emploi de DACOGEN, il faut surveiller étroitement l'apparition de signes et de symptômes liés à un saignement grave (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Myélosuppression

Il faut effectuer régulièrement un hémogramme et la numération des plaquettes, si l'état clinique le justifie et avant chaque cycle de traitement. En présence d'une myélosuppression ou de ses complications, on peut suspendre le traitement ou offrir les mesures de soutien dictées par les lignes directrices de l'établissement, comme l'administration de facteurs de croissance (p. ex., G-CSF) en cas de neutropénie, et la transfusion de globules rouges ou de plaquettes ou l'administration d'anti-infectieux en vue d'éviter et de traiter la myélosuppression ou une infection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Au cours des deux premiers cycles de perfusion, on a observé une hausse du risque de neutropénie fébrile, le passage de la neutropénie du grade 3 au grade 4 (chez 85 % des patients) et l'augmentation des besoins de transfusion. La myélosuppression et ses complications, notamment les infections et les hémorragies, qui surviennent chez les patients atteints de SMD peuvent être exacerbées durant le traitement par DACOGEN. Les effets indésirables de grade 3 et/ou 4 les plus fréquents durant l'emploi de DACOGEN ont été la neutropénie (87 %), la thrombocytopénie (85 %), la neutropénie fébrile (23 %) et la leucopénie (22 %). De plus, on a dénombré 8 décès dus à une infection et/ou à des hémorragies, jugés au moins possiblement liés à l'emploi de DACOGEN. Les cas d'infection fongique et de bactériémie sont survenus peu de temps après le début du traitement, tout comme la neutropénie fébrile, les frissons et l'hyperbilirubinémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction hépatique

Il n'existe pas de données sur l'emploi de DACOGEN chez les patients ayant une insuffisance hépatique parce que ce type de patient a été exclu des essais. L'hyperbilirubinémie peut survenir peu de temps après le début du traitement. Il faut administrer DACOGEN avec prudence à ces patients et surveiller étroitement la fonction hépatique tout au long du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Systeme immunitaire

Hypersensibilite

Des reactions d'hypersensibilite incluant des reactions anaphylactiques graves ont ete rapportees pendant l'emploi de DACOGEN. Des troubles touchant la peau et le tissu sous-cutane et des petechies sont egalement apparus peu de temps apres la mise en route du traitement, mais se sont attenues plus lentement que d'autres effets indesirables survenus rapidement. En presence d'effet indesirable grave, il faut suspendre la perfusion de DACOGEN et offrir des soins de soutien sans tarder (voir EFFETS INDESIRABLES).

Infections et infestations

Des effets indesirables graves lies a une infection, comme le choc septique, la septicemie et la pneumonie, ont ete rapportes pendant l'emploi de DACOGEN. Les infections ont ete rapportees plus souvent peu de temps apres la mise en route du traitement, au cours des deux premiers cycles de perfusion. Les cas d'infection fongique et de bacteriemie sont survenus peu de temps apres le debut du traitement, tout comme la neutropenie febrile. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptomes d'infection durant le traitement, et offrir des soins de soutien et une antibiotherapie prophylactique sans tarder (voir EFFETS INDESIRABLES).

Surveillance et epreuves de laboratoire

Pour evaluer la reponse au traitement et depister les effets toxiques, on peut realiser un hemogramme et compter les plaquettes si l'etat clinique le justifie, mais il faut le faire au moins une fois avant chaque cycle. Il convient d'evaluer la fonction hepatique et de mesurer la creatininemie avant la mise en route du traitement ainsi qu'en presence de signes et de symptomes evocateurs d'effet toxique sur le foie ou les reins (voir Systeme hematologique et EFFETS INDESIRABLES).

Appareil renal

Aucun patient atteint d'insuffisance renale n'a ete admis aux essais. La decitabine est excretee principalement (90 %) dans les urines. Il faut administrer DACOGEN avec prudence aux patients atteints d'insuffisance renale et surveiller etroitement l'etat de ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinetique).

Affections respiratoires, thoraciques et mediastinales

Des cas de pneumopathie interstitielle (PI; incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisee et fibrose pulmonaire) sans cause infectieuse apparente ont ete rapportes chez des patients recevant de la decitabine. Il faut evaluer soigneusement les symptomes pulmonaires d'apparition subite ou s'aggravant de maniere inexplicue afin d'exclure une PI. Si la PI est confirmee, un traitement approprie doit etre instaurer (voir EFFETS INDESIRABLES).

Sante sexuelle

Reproduction

On doit conseiller aux femmes aptes a procreer de ne pas tomber enceintes et d'utiliser une methode contraceptive efficace pendant le traitement par DACOGEN. En raison de son mode d'action, DACOGEN altere la synthese de l'ADN et peut donc etre nocif pour le foetus.

On ignore combien de temps il faut attendre apres la fin du traitement pour devenir enceinte sans risque.

On doit deconseiller aux hommes de concevoir d'enfant pendant le traitement par DACOGEN et au cours des 3 mois qui suivent la fin du traitement. Les hommes dont la partenaire est apte a procreer doivent utiliser une methode contraceptive efficace durant cette periode (voir MODE

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action; TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Fertilité

Au cours d'études *in vitro*, on a observé une baisse notable du nombre de spermatozoïdes chez des souris mâles qui avaient reçu la moitié de la dose de décitabine recommandée chez l'humain. Compte tenu du risque d'infertilité secondaire à l'emploi de DACOGEN, on doit conseiller aux hommes de se renseigner sur la conservation de leur sperme et aux femmes aptes à procréer de se renseigner sur la cryoconservation de leurs ovocytes avant d'entreprendre le traitement par DACOGEN (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien conçue n'a porté sur l'emploi de DACOGEN chez la femme enceinte.

Administrée en dose ne causant pas d'effet toxique chez les mères, la décitabine a des effets tératogènes chez l'embryon et le fœtus de rat et de souris. Étant donné son mode d'action et les résultats d'études sur les animaux, DACOGEN ne doit pas être administré à la femme enceinte car il peut être nocif pour le fœtus. Si DACOGEN est administré à une femme enceinte ou si une patiente tombe enceinte alors qu'elle reçoit ce médicament, il faut informer la patiente des risques pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la décitabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Comme bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et vu le risque d'effet indésirable grave chez le nourrisson exposé à la décitabine, on doit conseiller aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par DACOGEN.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de DACOGEN chez les enfants. Le SMD est rare chez l'enfant. Au cours d'études cliniques menées chez des enfants atteints de leucémie myéloblastique aiguë (LMA), l'administration de DACOGEN suivant un schéma séquentiel ou en association avec d'autres médicaments s'est révélée peu efficace. Il est peu probable que l'emploi de DACOGEN en vue de préparer le patient au traitement d'induction se traduise par un taux de rémission plus élevé chez les enfants atteints de LMA.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et des sujets plus jeunes. Toutefois, les infections liées au cathétérisme ont été plus fréquentes chez les participants plus âgés (d'au moins 75 ans) à un essai clinique de phase III (fréquences rapportées de 5 et 24 % respectivement chez les sujets d'au moins 65 ans et d'au moins 75 ans) (voir ESSAIS CLINIQUES).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de DACOGEN chez l'adulte atteint de SMD a été évaluée dans le cadre d'une étude non comparative (n = 99) et d'un essai comparatif mettant DACOGEN en parallèle (n = 83) avec les soins de soutien (n = 81). Pendant l'essai comparatif, les patients ont reçu DACOGEN par perfusion à raison de 15 mg/m² toutes les 8 heures pendant 3 jours consécutifs, sur des cycles de 6 semaines. Les 99 participants à l'étude non comparative ont reçu DACOGEN à raison de 20 mg/m² par perfusion quotidienne d'une heure pendant 5 jours consécutifs, sur des cycles de 4 semaines. Les patients ayant des antécédents de cardiopathie ou d'insuffisance cardiaque congestive non maîtrisée, ou encore d'atteinte fonctionnelle rénale ou hépatique ont été exclus de ces études.

DACOGEN offre une innocuité semblable qu'il soit administré durant 3 ou 5 jours, car les effets indésirables (EI) rapportés le plus souvent touchaient les systèmes sanguin et lymphatique, et étaient principalement liés à la myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie, anémie et neutropénie fébrile). Ces EI ont été moins fréquents pendant le schéma de 5 jours. Au cours des deux premiers cycles de perfusion, on a observé une augmentation du risque de neutropénie fébrile et des besoins de transfusion, mais pas durant les cycles suivants. Des cas de cytopénie liée à la dose administrée mais passagère ont été rapportés au début du traitement, après les premières perfusions de DACOGEN. Des EI graves liés à une infection, comme le choc septique, la septicémie et la pneumonie, ont été rapportés pendant l'emploi de DACOGEN.

Des EI graves de nature hémorragique, comme des hémorragies du système nerveux central (1 %) et des hémorragies gastro-intestinales (2 %), ont été liés à une thrombocytopénie marquée chez des patients qui recevaient de la décitabine. Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans cause infectieuse apparente ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. De même, on a rapporté des cas de myélosuppression, d'arrêt cardiaque, d'infection, d'hypersensibilité (anaphylaxie) et d'hémorragie intracrânienne pendant l'emploi de la décitabine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Syndrome myélodysplasique (SMD)

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Au cours d'une étude multicentrique de phase III (D-0007) menée avec répartition aléatoire ouverte, on a comparé DACOGEN, jumelé aux soins de soutien, aux soins de soutien seuls chez 170 adultes atteints de SMD, dont 83 ont reçu DACOGEN à raison de 15 mg/m² par

perfusion de 3 heures toutes les 8 heures pendant 3 jours consécutifs. Ce schéma était répété cycliquement toutes les 6 semaines, suivant la réponse clinique du patient et les manifestations de toxicité observées. Le nombre médian de cycles complétés par les membres des 2 groupes de traitement était de 3 (extrêmes de 1 et 9).

Les EI rapportés le plus souvent pendant l'emploi de DACOGEN ont été les suivants : neutropénie (90 %), thrombocytopénie (89 %), anémie (82 %), fatigue (48 %), pyrexie (53 %), nausées (42 %), toux (40 %), pétéchies (39 %), constipation (35 %), diarrhée (34 %) et hyperglycémie (33 %). La pyrexie, la toux, les céphalées, les infections à staphylocoques et la pneumonie sont survenues régulièrement tout au long du traitement. Les cas d'infection fongique et de bactériémie sont survenus peu de temps après le début du traitement, tout comme la neutropénie fébrile, les frissons et l'hyperbilirubinémie.

Le taux de mortalité globale a été comparable dans les deux groupes (respectivement 71 et 68 % dans les groupes recevant DACOGEN et les soins de soutien seuls) pendant l'étude et le suivi de longue durée. L'évolution de la maladie (SMD ou transformation en LMA) et les infections ont été les principales causes de mortalité en cours d'étude dans les deux groupes de traitement. Les décès ont été moins fréquents en cours d'étude dans le groupe recevant DACOGEN (14 %) plutôt que les soins de soutien seuls (22 %). Cette situation s'est inversée pendant le suivi de longue durée (respectivement 57 et 46 % pendant l'emploi de DACOGEN et les soins de soutien seuls).

Des EI graves ont touché 69 et 56 % des sujets recevant respectivement DACOGEN et les soins de soutien seuls. Ces EI graves appartenaient le plus souvent aux catégories *troubles hématologiques et du système lymphatique, troubles généraux et anomalies au point d'administration, infections et infestations, et troubles cardiaques*. Les EI graves les plus fréquents pendant l'emploi de DACOGEN – ayant touché plus d'un patient qui recevait cet agent et de fréquence numériquement plus élevée que dans le groupe recevant les soins de soutien seuls – ont été les suivants : neutropénie fébrile (25 %), pneumonie (17 %), pyrexie (14 %) et infections liées au cathétérisme (5 %). Les EI graves de grade 3 et/ou 4 les plus fréquents dans le groupe recevant DACOGEN ont été la neutropénie (87 %), la thrombocytopénie (85 %), la neutropénie fébrile (23 %) et la leucopénie (22 %). Au cours des deux premiers cycles de perfusion, on a observé une augmentation du risque de neutropénie fébrile et des besoins de transfusion, mais pas durant les cycles suivants.

Les manifestations de toxicité ont entraîné l'abandon du traitement par 10 % des patients. Les EI ayant mené à l'abandon définitif incluaient la thrombocytopénie (2 %), la neutropénie (1 %), l'arrêt cardiopulmonaire (1 %), la pneumonie non précisée (1 %), l'adénopathie (1 %), l'élévation de la bilirubinémie totale (1 %), la hausse du taux d'ALT (1 %), l'infection à complexe *Mycobacterium avium* (1 %), l'hémorragie sous-arachnoïdienne (1 %), l'arrêt cardiorespiratoire (1 %), l'hyperbilirubinémie (1 %), l'hémorragie intracrânienne (1 %) et les anomalies de la fonction hépatique (1 %).

Il a fallu reporter la perfusion ou réduire la dose de DACOGEN chez environ le tiers des patients recevant cet agent. Les EI ayant le plus souvent mené à l'abandon définitif de DACOGEN incluaient la thrombocytopénie (2 %), la neutropénie (1 %), l'arrêt cardiopulmonaire (1 %), la pneumonie non précisée (1 %), l'infection à complexe *Mycobacterium avium* (1 %), l'hémorragie sous-arachnoïdienne (1 %), l'adénopathie (1 %), l'élévation de la bilirubinémie totale (1 %) et la hausse du taux d'ALT (1 %). Les EI ayant mené à la suspension des perfusions incluaient la neutropénie (2 %), la congestion pulmonaire (1 %), la fibrillation auriculaire (1 %), l'infection du cathéter central (1 %) et la neutropénie fébrile (1 %); les EI ayant imposé une réduction de la

dose incluait la thrombocytopénie (4 %), la neutropénie (2 %), la tachycardie (1 %), la pharyngite (1 %), l'anémie (1 %), la léthargie (1 %), l'œdème (1 %) et la dépression (1 %).

Le Tableau 3 expose tous les EI ayant touché au moins 5 % des patients recevant DACOGEN et survenus plus souvent durant l'emploi de cet agent que pendant les soins de soutien seuls.

Tableau 3. Effets indésirables touchant ≥ 5 % des sujets recevant DACOGEN et de fréquence plus élevée que chez les sujets recevant les soins de soutien – étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	8 (10)	64 (77)	75 (90)	20 (25)	20 (25)	58 (72)
Thrombocytopénie	18 (22)	52 (63)	74 (89)	22 (27)	13 (16)	64 (79)
Anémie	9 (11)	1 (1)	68 (82)	11 (14)	1 (1)	60 (74)
Neutropénie fébrile	14 (17)	5 (6)	24 (29)	3 (4)	0 (0)	5 (6)
Leucopénie	7 (8)	12 (14)	23 (28)	4 (5)	2 (2)	11 (14)
Adénopathie	0 (0)	0 (0)	10 (12)	0 (0)	1 (1)	6 (7)
Thrombocythémie	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Troubles cardiaques						
Œdème pulmonaire non précisé	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles visuels						
Vision embrouillée	1 (1)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	1 (1)	0 (0)	35 (42)	3 (4)	0 (0)	13 (16)
Constipation	2 (2)	0 (0)	29 (35)	1 (1)	0 (0)	11 (14)
Diarrhée	0 (0)	0 (0)	28 (34)	1 (1)	1 (1)	13 (16)
Vomissements	0 (0)	0 (0)	21 (25)	0 (0)	0 (0)	7 (9)
Douleurs abdominales non précisées	2 (2)	0 (0)	12 (14)	3 (4)	0 (0)	5 (6)
Pétéchies buccales	2 (2)	0 (0)	11 (13)	1 (1)	0 (0)	4 (5)
Stomatite	0 (0)	0 (0)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Dyspepsie	1 (1)	0 (0)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Ascite	0 (0)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Saignement gingival	1 (1)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Hémorroïdes	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Selles molles	0 (0)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Ulcère lingual	0 (0)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Dysphagie	2 (2)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
Affection des tissus mous buccaux non précisée	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Ulcère labial	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Ballonnement abdominal	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Tableau 3. Effets indésirables touchant ≥ 5 % des sujets recevant DACOGEN et de fréquence plus élevée que chez les sujets recevant les soins de soutien – étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Douleur abdominale haute	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Glossodynie	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Pyrexie	4 (5)	1 (1)	44 (53)	0 (0)	1 (1)	23 (28)
Œdème périphérique	3 (4)	0 (0)	21 (25)	0 (0)	0 (0)	13 (16)
Frissons	1 (1)	0 (0)	18 (22)	0 (0)	0 (0)	14 (17)
Œdème non précisé	0 (0)	0 (0)	15 (18)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Douleur non précisée	3 (4)	0 (0)	11 (13)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Léthargie	2 (2)	1 (1)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Sensibilité non précisée	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chutes	1 (1)	0 (0)	7 (8)	1 (1)	0 (0)	3 (4)
Gêne thoracique	1 (1)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Pyrexie intermittente	0 (0)	0 (0)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	3 (4)
Malaise	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Crépitations non précisées	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Érythème au point de cathétérisme	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Douleur au point de cathétérisme	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enflure au point d'injection	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles hépatobiliaires						
Hyperbilirubinémie	4 (5)	1 (1)	12 (14)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
Infections et infestations						
Pneumonie non précisée	11 (13)	2 (2)	18 (22)	6 (7)	2 (2)	11 (14)
Cellulite	2 (2)	1 (1)	10 (12)	2 (2)	0 (0)	6 (7)
Candidose non précisée	0 (0)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Infection liée au cathétérisme	2 (2)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection des voies urinaires non précisée	1 (1)	0 (0)	6 (7)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Infection à staphylocoques	2 (2)	1 (1)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Candidose orale	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Sinusite non précisée	0 (0)	0 (0)	4 (5)	1 (1)	0 (0)	2 (2)
Bactériémie	2 (2)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lésions, intoxications et complications interventionnelles						
Réaction à la transfusion	0 (0)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Abrasion non précisée	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Examens						

Tableau 3. Effets indésirables touchant $\geq 5\%$ des sujets recevant DACOGEN et de fréquence plus élevée que chez les sujets recevant les soins de soutien – étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Souffle cardiaque non précisé	0 (0)	0 (0)	13 (16)	0 (0)	0 (0)	9 (11)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Baisse de l'appétit non précisée	0 (0)	0 (0)	13 (16)	1 (1)	1 (1)	12 (15)
Anorexie	0 (0)	0 (0)	13 (16)	1 (1)	0 (0)	8 (10)
Déshydratation	1 (1)	0 (0)	5 (6)	1 (1)	0 (0)	4 (5)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif						
Arthralgie	3 (4)	0 (0)	17 (20)	0 (0)	0 (0)	8 (10)
Douleur aux membres	1 (1)	0 (0)	16 (19)	1 (1)	0 (0)	8 (10)
Dorsalgie	2 (2)	0 (0)	14 (17)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Douleur à la paroi thoracique	0 (0)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Gêne musculosquelettique	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Troubles du système nerveux						
Céphalées	2 (2)	0 (0)	23 (28)	0 (0)	0 (0)	11 (14)
Étourdissements	0 (0)	0 (0)	15 (18)	2 (2)	0 (0)	10 (12)
Hypoesthésie	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Troubles psychiatriques						
Insomnie	0 (0)	0 (0)	23 (28)	0 (0)	0 (0)	11 (14)
Confusion mentale	1 (1)	0 (0)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Anxiété	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	8 (10)
Troubles rénaux et urinaires						
Dysurie	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Pollakiurie	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	0 (0)	0 (0)	33 (40)	0 (0)	0 (0)	25 (31)
Pharyngite	2 (2)	0 (0)	13 (16)	0 (0)	0 (0)	6 (7)
Crépitations	0 (0)	0 (0)	12 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Murmure vésiculaire diminué	0 (0)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	7 (9)
Hypoxie	5 (6)	0 (0)	8 (10)	1 (1)	1 (1)	4 (5)
Râles	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Sécrétions postnasales	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané						
Ecchymoses	1 (1)	0 (0)	18 (22)	0 (0)	0 (0)	12 (15)
Éruption cutanée non précisée	0 (0)	0 (0)	16 (19)	0 (0)	0 (0)	7 (9)

Tableau 3. Effets indésirables touchant $\geq 5\%$ des sujets recevant DACOGEN et de fréquence plus élevée que chez les sujets recevant les soins de soutien – étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Érythème	0 (0)	0 (0)	12 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Lésion cutanée non précisée	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Prurit	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Alopécie	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Urticaire non précisée	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Gonflement du visage	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles vasculaires						
Pétéchies	2 (2)	0 (0)	32 (39)	1 (1)	0 (0)	13 (16)
Pâleur de la peau	0 (0)	0 (0)	19 (23)	0 (0)	0 (0)	10 (12)
Hypotension non précisée	1 (1)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	1 (1)	4 (5)
Hématome non précisé	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (4)

Le Tableau 4 expose les EI graves survenus pendant l'étude D-0007 portant sur le SMD et non rapportés au tableau précédent.

Tableau 4. Autres EI graves survenus pendant l'étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique						
Adénopathie	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myélosuppression	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Splénomégalie	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles cardiaques						
Infarctus du myocarde	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insuffisance cardiaque congestive	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Arrêt cardiorespiratoire	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Myocardiopathie non précisée	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Fibrillation auriculaire	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insuffisance cardiaque non précisée	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachycardie supraventriculaire	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 4. Autres EI graves survenus pendant l'étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Troubles gastro-intestinaux						
Douleur gingivale	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hémorragie gastro-intestinale haute	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Asthénie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mucosite non précisée	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hémorragie au point de cathétérisme	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles hépatobiliaires						
Cholécystite non précisée	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections et infestations						
Infection fongique non précisée	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Septicémie non précisée	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Infection des voies respiratoires supérieures non précisée	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Aspergillose bronchopulmonaire	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abcès péridiverticulaire	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection des voies respiratoires non précisée	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection pulmonaire à <i>Pseudomonas</i>	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection à complexe <i>Mycobacterium avium</i>	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lésions, intoxications et complications interventionnelles						
Douleur post-interventionnelle	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hémorragie post-interventionnelle	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles du système nerveux						
Hémorragie intracrânienne non précisée	1 (1)	1 (1)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles psychiatriques						
Altération de l'état mental	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles rénaux et urinaires						
Insuffisance rénale	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hémorragie urétrale	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	2 (2)	2 (2)	5 (6)	1 (1)	3 (3)	4 (5)
Hémoptysie	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Tableau 4. Autres EI graves survenus pendant l'étude D-0007 portant sur le SMD – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Infiltrat pulmonaire non précisé	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Embolie pulmonaire	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt respiratoire	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Masse pulmonaire	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

La plupart des infections ont touché des hommes, tandis que la neutropénie fébrile a été plus fréquente chez les femmes.

Les EI de l'emploi de DACOGEN de fréquence plus élevée chez les patients plus âgés ont été l'anémie non précisée, la leucocytose, l'insuffisance cardiaque congestive, les acouphènes, la hausse de la créatininémie, les arythmies cardiaques, l'hémorragie intracrânienne non précisée, les troubles mictionnels, les contusions et les ecchymoses, la pâleur de la peau et l'hypertension non précisée.

Aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et des sujets plus jeunes. Toutefois, les infections liées au cathétérisme ont été plus fréquentes chez les patients plus âgés (d'au moins 75 ans) (fréquences rapportées de 5 et 24 % respectivement chez les sujets d'au moins 65 ans et d'au moins 75 ans) (voir ESSAIS CLINIQUES).

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Afin d'étayer le schéma posologique de 5 jours dans le traitement du SMD, on a mené une étude multicentrique de phase II (DACO-020) en mode ouvert et sans répartition aléatoire. Les 99 participants à cette étude non comparative ont reçu DACOGEN à raison de 20 mg/m² par perfusion quotidienne d'une heure pendant les 5 premiers jours de cycles de 4 semaines, en consultation externe. Le nombre médian de cycles complétés était de 5 (extrêmes de 1 et 27).

Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la neutropénie (37 %), la thrombocytopénie (24 %) et l'anémie (22 %). La réduction de la dose n'était pas autorisée durant cette étude portant sur le schéma de 5 jours. Il a fallu reporter les perfusions chez 78 % des patients; la durée médiane du report était de 7 jours et les manifestations de toxicité hématologiques ont été la plus fréquente cause de report. On a dénombré 8 décès dus à une infection et/ou à des hémorragies (dont 7 en présence de myélosuppression) jugés au moins possiblement liés au traitement à l'étude. Les EI ont mené à l'abandon définitif du traitement par 20 % (19/99) des patients.

Le Tableau 5 expose tous les EI ayant touché au moins 5 % des patients recevant DACOGEN dans le cadre de l'étude DACO-020 portant sur le SMD.

Tableau 5. Effets indésirables touchant $\geq 5\%$ des sujets pendant l'étude DACO-020 portant sur le SMD – Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Système, appareil ou organe Terme MEdDRA privilégié	DACOGEN (N = 99)		
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	15 (15,2)	7 (7,1)	31 (31)
Neutropénie fébrile	13 (13,1)	4 (4,0)	20 (20)
Leucopénie	3 (3,0)	2 (2,0)	6 (6)
Neutropénie	7 (7,1)	30 (30,3)	38 (38)
Pancytopénie	1 (1,0)	4 (4,0)	5 (5)
Thrombocythémie	1 (1,0)	0	5 (5)
Thrombocytopénie	6 (6,1)	18 (18,2)	27 (27)
Troubles cardiaques			
Insuffisance cardiaque congestive	2 (2,0)	0	5 (5)
Tachycardie	0	0	8 (8)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			
Otalgie	0	0	6 (6)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	3 (3,0)	0	14 (14)
Douleur abdominale haute	2 (2,0)	0	6 (6)
Constipation	0	0	30 (30)
Diarrhée	0	0	28 (28)
Dyspepsie	1 (1,0)	0	10 (10)
Dysphagie	2 (2,0)	0	5 (5)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0	0	5 (5)
Nausées	2 (2,0)	0	40 (40)
Douleur buccale	1 (1,0)	0	5 (5)
Stomatite	3 (3,0)	0	11 (11)
Mal de dent	0	0	6 (6)
Vomissements	2 (2,0)	0	16 (16)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Asthénie	5 (5,1)	0	15 (15)
Douleur thoracique	1 (1,0)	0	6 (6)
Frissons	0	0	16 (16)
Fatigue	11 (11,1)	1 (1,0)	46 (46)
Mucosite	0	0	9 (9)
Œdème	0	0	5 (5)
Œdème périphérique	1 (1,0)	0	27 (27)
Douleur	0	0	5 (5)
Pyrexie	1 (1,0)	0	36 (36)
Infections et infestations			
Cellulite	4 (4,0)	0	9 (9)
Candidose orale	1 (1,0)	0	6 (6)
Pneumonie	13 (13,1)	0	20 (20)
Sinusite	0	0	6 (6)
Bactériémie à staphylocoques	7 (7,1)	0	8 (8)

Tableau 5. Effets indésirables touchant $\geq 5\%$ des sujets pendant l'étude DACO-020 portant sur le SMD – Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Système, appareil ou organe Terme MEdDRA privilégié	DACOGEN (N = 99)		
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Abcès dentaire	0	0	5 (5)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1,0)	0	10 (10)
Infection des voies urinaires	2 (2,0)	0	7 (7)
Lésions, intoxications et complications interventionnelles			
Contusion	0	0	9 (9)
Examens			
Murmure vésiculaire anormal	0	0	5 (5)
Perte de poids	0	0	9 (9)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	2 (2,0)	0	23 (23)
Baisse de l'appétit	1 (1,0)	0	8 (8)
Déshydratation	2 (2,0)	0	8 (8)
Hyperglycémie	3 (3,0)	1 (1,0)	6 (6)
Hypokaliémie	2 (2,0)	0	12 (12)
Hypomagnésémie	0	0	5 (5)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Arthralgie	2 (2,0)	0	17 (17)
Dorsalgie	3 (3,0)	0	18 (18)
Douleur osseuse	1 (1,0)	0	6 (6)
Spasmes musculaires	0	0	7 (7)
Faiblesse musculaire	2 (2,0)	0	5 (5)
Douleur musculosquelettique	0	0	5 (5)
Myalgie	2 (2,0)	0	9 (9)
Douleur aux membres	3 (3,0)	0	18 (18)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	0	0	21 (21)
Céphalées	4 (4,0)	0	23 (23)
Troubles psychiatriques			
Anxiété	1 (1,0)	0	9 (9)
Confusion mentale	0	0	8 (8)
Dépression	0	0	9 (9)
Insomnie	0	0	14 (14)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	1 (1,0)	0	27 (27)
Dyspnée	7 (7,1)	1 (1,0)	29 (29)
Épistaxis	3 (3,0)	0	13 (13)
Douleur pharyngolaryngée	1 (1,0)	0	8 (8)
Épanchement pleural	0	0	5 (5)
Congestion des sinus	0	0	5 (5)
Trouble de la peau et du tissu sous-cutané			
Sécheresse cutanée	0	0	8 (8)

Tableau 5. Effets indésirables touchant $\geq 5\%$ des sujets pendant l'étude DACO-020 portant sur le SMD – Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Système, appareil ou organe Terme MEdDRA privilégié	DACOGEN (N = 99)		
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Ecchymoses	0	0	9 (9)
Érythème	0	0	5 (5)
Sueurs nocturnes	0	0	5 (5)
Pétéchies	0	0	12 (12)
Prurit	0	0	9 (9)
Éruption cutanée	1 (1,0)	0	11 (11)
Lésion cutanée	1 (1,0)	0	5 (5)
Troubles vasculaires			
Hypertension	1 (1,0)	0	6 (6)
Hypotension	0	1 (1,0)	11 (11)

Le Tableau 6 expose les EI graves survenus chez $\geq 2\%$ des patients pendant l'étude DACO-020 portant sur le SMD et non rapportés au tableau précédent.

Tableau 6. EI graves touchant $\geq 2\%$ des patients pendant l'étude DACO-020 portant sur le SMD – Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN (N = 99)		
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Troubles cardiaques			
Infarctus du myocarde	0	1 (1,0)	2 (2,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Progression de la maladie	0	0	4 (4,0)
Infections et infestations			
Infection à <i>Clostridium</i>	2 (2,0)	0	3 (3,0)
Infection pulmonaire	2 (2,0)	0	2 (2,0)
Septicémie	1 (1,0)	1 (1,0)	4 (4,0)
Choc septique	0	1 (1,0)	2 (2,0)
Septicémie à staphylocoques	2 (2,0)	0	2 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	2 (2,0)	1 (1,0)	4 (4,0)
Insuffisance respiratoire	1 (1,0)	0	2 (2,0)

La plupart des EI ont été de fréquence comparable chez les hommes et les femmes.

Certains EI de la catégorie *troubles hématologiques et du système lymphatique* ont été plus fréquents chez les patients âgés de 70 ans ou plus que chez les patients ayant entre 65 et 69 ans, notamment l'anémie (respectivement 40,0 et 26,5 %), la neutropénie (48,6 et 32,7 %) et la thrombocytopenie (42,9 et 20,4 %), sauf la neutropénie fébrile, qui a été moins fréquente chez ces sujets plus âgés (8,6 et 24,5 %). Les autres EI de fréquence plus élevée d'au moins 10 % chez les patients âgés de 70 ans ou plus que chez les patients ayant entre 65 et 69 ans

incluaient la pneumonie (31,4 et 14,3 %), les étourdissements (34,3 et 12,2 %), la confusion mentale (17,1 et 0 %) et la pollakiurie (11,4 et 0 %).

8.3 Effets indésirables observés au cours des études cliniques (chez l'enfant)

Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de DACOGEN chez les enfants. Le SMD est rare chez l'enfant.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Le Tableau 7 expose les anomalies cliniquement notables des paramètres hématologiques ou biochimiques systématiquement mesurés, observées pendant l'étude clinique D-0007 de phase III.

Tableau 7. Anomalies hématologiques et biochimiques observées pendant l'étude clinique D-0007 de phase III – Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Neutropénie	8 (10)	64 (77)	75 (90)	20 (25)	20 (25)	58 (72)
Thrombocytopénie	18 (22)	52 (63)	74 (89)	22 (27)	13 (16)	64 (79)
Anémie	9 (11)	1 (1)	68 (82)	11 (14)	1 (1)	60 (74)
Leucopénie	7 (8)	12 (14)	23 (28)	4 (5)	2 (2)	11 (14)
Hyperbilirubinémie	4 (5)	1 (1)	12 (14)	0 (0)	0 (0)	4 (5)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	0 (0)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	0 (0)	7 (9)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	1 (1)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	7 (9)
Hausse du taux d'urée sanguine	0 (0)	0 (0)	8 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Hausse du taux sanguin de lactico-déshydrogénase	0 (0)	0 (0)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (6)
Baisse de l'albuminémie	0 (0)	0 (0)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hausse du taux sanguin de bicarbonate	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Baisse de la chlorémie	0 (0)	0 (0)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Baisse de la protéinémie totale	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
Baisse du taux sanguin de bicarbonate	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Baisse de la bilirubinémie	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Hyperglycémie non précisée	7 (8)	0 (0)	27 (33)	1 (1)	0 (0)	16 (20)
Hypoalbuminémie	2 (2)	0 (0)	20 (24)	1 (1)	0 (0)	14 (17)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN N = 83			Soins de soutien N = 81		
	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Tous grades N (%)
Hypomagnésémie	0 (0)	0 (0)	20 (24)	1 (1)	0 (0)	6 (7)
Hypokaliémie	2 (2)	0 (0)	18 (22)	4 (5)	0 (0)	10 (12)
Hyponatrémie	1 (1)	0 (0)	16 (19)	1 (1)	0 (0)	13 (16)
Hyperkaliémie	0 (0)	0 (0)	11 (13)	1 (1)	0 (0)	3 (4)

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Le Tableau 8 expose les anomalies cliniquement notables des paramètres hématologiques ou biochimiques systématiquement mesurés, observées pendant l'étude clinique DACO-020 de phase II.

Tableau 8. Anomalies hématologiques et biochimiques observées pendant l'étude clinique DACO-020 de phase II – Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Système, appareil ou organe Terme MedDRA privilégié	DACOGEN (N = 99)		
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Anémie	15 (15,2)	7 (7,1)	31 (31)
Leucopénie	3 (3,0)	2 (2,0)	6 (6)
Neutropénie	7 (7,1)	30 (30,3)	38 (38)
Pancytopénie	1 (1,0)	4 (4,0)	5 (5)
Thrombocythémie	1 (1,0)	0	5 (5)
Thrombocytopénie	6 (6,1)	18 (18,2)	27 (27)
Hausse de la bilirubinémie	3 (3,0)	0	6 (6)
Hyperglycémie	3 (3,0)	1 (1,0)	6 (6)
Hypokaliémie	2 (2,0)	0	12 (12)
Hypomagnésémie	0	0	5 (5)

8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de DACOGEN. Étant donné que ces effets sont rapportés spontanément par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. D'après la distribution de DACOGEN à l'échelle mondiale au cours de ses 10 premières années de commercialisation, l'exposition à la décitabine est estimée à 119 471 cycles de traitement.

Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire), d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques et de syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophile) ont été rapportés. On a également rapporté des cas d'entérocólite, dont certains ont été mortels.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a porté sur la décitabine. La décitabine pourrait interagir avec d'autres agents également activés par phosphorylation séquentielle (par l'intermédiaire de phosphokinases intracellulaires) et/ou métabolisés par les enzymes participant à son inactivation (telles que la cytidine désaminase). Par conséquent, la prudence est recommandée si ces substances actives sont associées à la décitabine. Les résultats d'études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains incitent à penser qu'il est peu probable que la décitabine inhibe ou induise les isoenzymes du cytochrome P450. Les résultats d'études du métabolisme *in vitro* permettent de croire que la décitabine n'est pas un substrat des isoenzymes du CYP450 de foie humain. Étant donné que la liaison de la décitabine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 1 %), on ne s'attend pas que cet agent soit mis en jeu dans des interactions dues au déplacement de médicaments qui se lient davantage aux protéines plasmatiques. Lors d'essais *in vitro*, la décitabine s'est révélée inhiber faiblement la protéine de transport glycoprotéine P (P-gp); par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elle ait une incidence sur le transport par la P-gp de produits médicinaux administrés en concomitance.

9.2 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.4 Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On pense que la décitabine exerce ses effets antinéoplasiques après sa phosphorylation et son incorporation directe dans l'ADN et l'inhibition des méthyltransférases de l'ADN, entraînant l'hypométhylation de l'ADN et la différenciation cellulaire ou l'apoptose. La décitabine inhibe la méthylation de l'ADN *in vitro*, à des concentrations ne supprimant pas considérablement la synthèse de l'ADN. L'hypométhylation induite par la décitabine dans les cellules néoplasiques peut rétablir le fonctionnement normal des gènes qui jouent un rôle critique dans la régulation de la différenciation et de la prolifération cellulaires. Dans les cellules qui se divisent rapidement, la cytotoxicité de la décitabine peut aussi être attribuée à la formation de liaisons covalentes entre les méthyltransférases de l'ADN et la décitabine incorporée dans l'ADN. Les cellules quiescentes sont relativement insensibles à la décitabine.

10.2 Pharmacodynamie

La décitabine déclenche l'hypométhylation tant *in vitro* qu'*in vivo*. Cependant, aucune étude n'a porté sur l'hypométhylation par la décitabine et les paramètres pharmacocinétiques.

Effets antitumoraux *in vitro*

Dans des conditions *in vitro*, la décitabine s'oppose à la prolifération et à la différenciation d'une gamme de lignées cellulaires leucémiques murines et humaines, les valeurs de la CI_{50} étant généralement inférieures à 1 μ M. De même, la décitabine réduit la prolifération de lignées cellulaires de nombreuses tumeurs solides, les valeurs de la CI_{50} variant entre les échelles nM et μ M. Ses effets sur la différenciation s'observent habituellement à des concentrations sans effet cytotoxique manifeste. De plus, dans des modèles de différenciation de cellules hématopoïétiques normales exposés à la décitabine en concentrations de 10, 50 et 100 nM, la décitabine réduit la croissance et déclenche une différenciation caractéristique des cellules hématopoïétiques normales sans être cytotoxique.

Effets dans des modèles tumoraux *in vivo*

L'activité antitumorale de la décitabine dépend de la dose dans plusieurs modèles de leucémie chez la souris et dans un modèle de leucémie myéloïde chez le rat; son effet sur la survie est manifeste quand elle est administrée en doses bien tolérées.

On a observé une interaction synergique entre la décitabine et les inhibiteurs des histones désacétylases, une classe d'agents qui s'opposent à la désacétylation des histones et altèrent l'expression des gènes. Toutefois, on a observé des résultats antagonistes ou contradictoires quand la décitabine est administrée avec des médicaments qui bloquent le cycle cellulaire (hydroxyurée) ou qui nuisent aux voies de synthèse des nucléosides et à la synthèse de l'ADN, comme la cytarabine. Ces dernières interactions illustrent la nécessité pour la décitabine de s'incorporer dans l'ADN des cellules qui franchissent la phase S du cycle cellulaire.

10.3 Pharmacocinétique

Au cours d'une étude pharmacocinétique de phase I non comparative et ouverte, des patients atteints de SMD (≥ 30 % de blastes) ont reçu de la décitabine à raison de 15 mg/m² par perfusion de 3 heures toutes les 8 heures pendant 3 jours consécutifs, sur des cycles de 6 semaines. La durée prévue du traitement était de 2 cycles pendant lesquels on a mesuré les paramètres pharmacocinétiques. Les échantillons de sang destinés aux analyses pharmacocinétiques ont été prélevés chez 14 sujets les 3 premiers jours du premier cycle. L'analyse de ces échantillons a permis d'établir que le médicament ne s'accumule pas dans l'organisme, comme en faisait foi le rapport entre les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps écoulé ($ASC_{0-\infty}$) mesurées les 3^e et 1^{er} jours, qui était de $0,99 \pm 0,29$.

Tableau 9. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) mesurés après la perfusion sur 3 heures de 15 mg/m² de décitabine (Jour 1)

Dose	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (ng-h/mL)	CL (L/h/m ²)	Vd _{éé} (L/m ²)
15 mg/m ² par perfusion de 3 h	73,8 (48,6) 66 ^a	2,49 (0,70) 28 ^a	0,62 (0,31) 49 ^a	163 (101) 62 ^a	125 (66,7) 53 ^a	71,8 (62,7) 87 ^a

^a Coefficient de variation (%)

ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration plasmatique maximale; CL : clairance; t_{1/2} : demi-vie; T_{max} : temps écoulé avant l'obtention de la C_{max}; Vd_{éé} : volume de distribution apparent à l'état d'équilibre

La décitabine a été administrée à raison de 20 mg/m² par perfusion de 1 heure, une fois par jour pendant 5 jours, toutes les 4 semaines, dans le cadre d'une étude réunissant des patients atteints de SMD. Des échantillons de sang destinés aux analyses pharmacocinétiques ont été prélevés dans un sous-groupe de 11 sujets le 5^e jour du premier cycle. Les prélèvements ont été faits avant le début de la perfusion, puis 30 minutes, 60 minutes (immédiatement avant la fin de la perfusion), 65 minutes, 75 minutes, 90 minutes, 2 heures, 3 heures et 4 heures après le début de la perfusion.

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart-type) mesurés après la perfusion sur une heure de 20 mg/m² de décitabine

Dose*	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (ng-h/mL)	CL (L/h/m ²)	Vd _{éé} (L/m ²)
20 mg/m ² par perfusion de 1 heure	147 (71,6) 49 ^b	1,0 (de 0,5 à 1,08) 29 ^b	0,54 (0,23) 43 ^b	115 (49,3) 43 ^b	210 (98,6) 47 ^b	89,7 (46,9) 52 ^b

* 5^e jour du premier cycle de traitement comportant la perfusion sur 1 heure de 20 mg/m²/jour, 1 fois par jour

^a Médiane (extrêmes)

^b Coefficient de variation (%)

ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration plasmatique maximale; CL : clairance; t_{1/2} : demi-vie; T_{max} : temps écoulé avant l'obtention de la C_{max}; Vd_{éé} : volume de distribution apparent à l'état d'équilibre

Distribution : Une étude de bilan de masse menée chez 4 sujets ayant reçu une dose unique de 20 mg de décitabine radiomarquée au carbone 14 par perfusion de 3 heures a permis de constater que la décitabine se distribue relativement lentement dans le compartiment périphérique, son volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (Vd_{éé}) étant de 116 L.

Métabolisme : La clairance de la décitabine est beaucoup plus élevée que le débit sanguin hépatique normal (90 L/h). Il est probable que la principale voie de biotransformation de la décitabine est la désamination par la cytidine désaminase présente dans le foie, les reins, l'épithélium intestinal et le sang. Dans les cellules, la décitabine est activée par phosphorylation séquentielle, par l'intermédiaire de la désoxycytidine kinase et d'autres phosphokinases, et transformée en décitabine triphosphatée qui s'incorpore à l'ADN.

Élimination : La clairance corporelle totale élevée, la faible excrétion urinaire sous forme inchangée et l'excrétion élevée de métabolites dans l'urine indiquent que la décitabine est éliminée principalement par métabolisme.

Populations et situations particulières

Enfants : Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de DACOGEN chez les enfants. Le SMD est rare chez l'enfant.

Personnes âgées : L'âge des sujets n'influe pas sur les paramètres pharmacocinétiques de la décitabine.

Origine ethnique : La majorité des patients étudiés étaient de race blanche (95 %).

Insuffisance hépatique : Le comportement pharmacocinétique de la décitabine n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance hépatique. D'après les résultats d'une étude du bilan de masse chez l'humain et d'essais *in vitro*, il est peu probable que les enzymes CYP participent au métabolisme de la décitabine.

Insuffisance rénale : Le comportement pharmacocinétique de la décitabine n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance rénale. Les résultats de l'étude du bilan de masse comportant l'administration de décitabine radiomarquée au carbone 14 à des patients atteints de cancer indiquent qu'environ 90 % de la dose administrée est excrétée dans les urines et seulement 4,2 % de la dose l'est sous forme inchangée. Les principaux métabolites circulants ne sont pas réputés actifs sur le plan pharmacologique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposage

Conserver les fioles non entamées à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Stabilité

Après reconstitution : À moins que sa perfusion débute dans les 15 minutes suivant sa reconstitution, la solution concentrée doit être diluée dans un liquide pour perfusion **froid** (de 2 à 8 °C) et réfrigérée à une température de 2 à 8 °C durant une période maximale de 4 heures, jusqu'au moment de son administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Système récipient-fermeture	Conditions d'entreposage (incluant perfusion s'il y a lieu)	Durée de vie (incluant perfusion s'il y a lieu)
Solution concentrée, reconstituée avec 10 mL d'eau stérile pour injection en fiole en verre incolore transparent à usage unique	À la température ambiante (entre 15 et 30 °C)	15 minutes
Solution diluée dans un sac pour perfusion, concentration finale de 0,1 à 1 mg/mL	Réfrigérée (entre 2 et 8 °C)	Jusqu'à 4 heures
	Perfusion à la température ambiante	Jusqu'à 3 heures

Mise au rebut

Tout médicament inutilisé ou déchet médical doit être jeté conformément aux règlements en matière de manipulation et d'élimination des médicaments cytotoxiques.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme DACOGEN est un médicament cytotoxique, sa manipulation et sa reconstitution exigent certaines précautions. Les techniques standard de manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être appliquées. Éviter tout contact avec la peau et porter des gants de protection.

En cas de contact accidentel entre la solution DACOGEN reconstituée et la peau, laver immédiatement à fond à l'eau et au savon (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

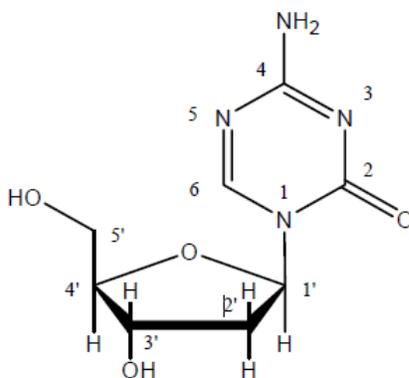
Nom propre : décitabine

Nom chimique : 4-Amino-1-(2-déoxy-β-D-érythro-pentofuranosyl)-1,3,5-triazine-2(1H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₂N₄O₄

228,21 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La décitabine est une poudre cristalline fine de couleur blanche. La décitabine est peu soluble dans l'eau, sa solubilité étant de 8 à 12 mg/mL.

14 ESSAIS CLINIQUES

Syndrome myélodysplasique

Le programme d'essais cliniques portant sur DACOGEN comprenait un essai pivot comparatif (D-0007) avec répartition aléatoire et une étude de phase II non comparative (DACO-020), auxquels ont pris part 269 patients; les essais ont été menés entre 2001 et 2008.

Ces essais ont réuni des adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) répondant aux critères de classification FAB (classification franco-américano-britannique; 1997), dont le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) se situait dans les catégories intermédiaire-1, intermédiaire-2 et risque élevé. Il s'agissait donc de patients dont la moelle osseuse contenait entre 20 et 30 % de blastes selon l'ancienne classification FAB et qui sont maintenant jugés atteints de LMA selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS 2008).

La présence d'autres formes de cancer évolutif, de cardiopathie ou d'insuffisance cardiaque congestive non maîtrisée, d'un taux de créatinine ou de bilirubine totale égal à plus de 1,5 fois la LSN, et de taux d'AST et d'ALT égaux à plus de 2,5 fois la LSN rendait inadmissible à ces études.

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

Essai D-0007 de phase III

Afin d'étayer le schéma posologique de 3 jours dans le traitement du SMD, une étude multicentrique de phase III (D-0007) a été menée avec répartition aléatoire ouverte. Cette étude visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de DACOGEN, jumelé aux soins de soutien, aux soins de soutien seuls, chez 170 adultes atteints de SMD. DACOGEN était administré par perfusion de 3 heures à raison de 15 mg/m² toutes les 8 heures pendant 3 jours consécutifs. Ce schéma était répété cycliquement toutes les 6 semaines, suivant la réponse clinique du patient et les effets toxiques observés. Les membres des deux groupes de traitement recevaient les soins médicaux usuels, c.-à-d. des transfusions de sang et de produits sanguins, des antibiotiques à titre préventif et des facteurs de croissance hématopoïétiques.

À l'issue d'une répartition aléatoire dans un rapport de 1 pour 1, 89 patients devaient recevoir DACOGEN jumelé aux soins de soutien (seulement 83 patients ont reçu DACOGEN), et 81 patients, les soins de soutien seuls.

Les paramètres retenus incluaient le taux de réponse globale (TRG : réponse complète + réponse partielle) et le temps écoulé avant la transformation du SMD en LMA ou la mort. Les réponses ont été classées suivant les critères du groupe de travail international sur les SMD (IWG; 2000); les patients qui répondaient au traitement devaient ne plus avoir besoin de transfusion de globules rouges ou de plaquettes. Les critères de réponse sont présentés au Tableau 11.

Tableau 11 – Critères de réponse du SMD – Essai de phase III

Réponse complète (RC) ≥ 8 semaines	Moelle osseuse	Dans des aspirats successifs : <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % myéloblastes • Absence d'altérations dysplasiques
	Sang périphérique	Dans tous les échantillons prélevés : <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine > 11 g/dL (sans transfusion ou administration d'érythropoïétine) • Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1500/μL (sans administration de facteur de croissance) • Plaquettes ≥ 100 000/μL (sans administration d'agent thrombopoïétique) • Absence de blastes et de dysplasie
Réponse partielle (RP) ≥ 8 semaines	Moelle osseuse	Dans des aspirats successifs : <ul style="list-style-type: none"> • Baisse ≥ 50 % du nombre de blastes mesuré avant le traitement ou • Rétrocession du SMD à une catégorie FAB moins avancée
	Sang périphérique	Voir critères de RC

Les caractéristiques démographiques et cliniques ainsi que l'indice fonctionnel initial des membres des deux groupes de traitement étaient semblables. Au départ, on ne relevait aucun déséquilibre notable entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients étaient des hommes de race blanche âgés (plus de 65 ans) atteints d'un SMD *de novo* dont le diagnostic remontait à une période médiane d'environ 30 semaines avant le début de l'étude

Tableau 12. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants à l'étude D-0007 (SMD)

Paramètre	DACOGEN N = 89	Soins de soutien N = 81
Âge (ans)		
Moyen (é.-t.)	69 (10)	67 (10)
(Extrêmes)	(31 et 85)	(30 et 82)
Sexe – n (%)		
Hommes	59 (66)	57 (70)
Femmes	30 (34)	24 (30)
Origine ethnique – n (%)		
Race blanche	83 (93)	76 (94)
Race noire	4 (4)	2 (2)
Autre	2 (2)	3 (4)
Classification FAB – n (%)		
AR	12 (13)	12 (15)
ARSC	7 (8)	4 (5)
AREB	47 (53)	43 (53)
AREBt	17 (19)	14 (17)
LMMC	6 (7)	8 (10)
Indice fonctionnel de l'OMS – n (%)		
0	24 (27)	28 (35)
1	61 (69)	48 (59)
2	4 (4)	4 (5)
Valeurs manquantes	0 (0)	1 (1)
Classification IPSS – n (%)		
Intermédiaire-1	28 (31)	24 (30)
Intermédiaire-2	38 (43)	36 (44)
Risque élevé	23 (26)	21 (26)
Type de SMD – n (%)		
<i>De novo</i>	77 (87)	70 (86)
Secondaire	12 (13)	11 (14)

AR : anémie réfractaire; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes; AREBt : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation; ARSC : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne; é.-t. : écart-type; FAB : classification franco-américano-britannique; IPSS : *International Prognostic Scoring System*; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique; SMD : syndrome myélodysplasique.

À l'analyse en intention de traiter (IDT), DACOGEN a entraîné un plus fort TRG que les soins de soutien seuls (respectivement 17 et 0 %, soit 15/89 et 0/81; $p < 0,001$). On a observé une réponse complète (RC) et une réponse partielle (RP) chez 8 et 7 des 89 sujets recevant DACOGEN. Les réponses étaient durables, leur durée médiane étant de 288 jours (extrêmes de 116 et 388 jours). Le nombre médian de jours écoulés avant l'obtention d'une réponse était de 93 (extrêmes de 55 et 272 jours) comme on peut le voir au Tableau 13 ci-dessous. La réponse s'est manifestée après un nombre médian de 3 cycles.

Tableau 13. Taux de réponse globale (RC + RP) confirmée, ensemble d'analyse en IDT – Essai D-0007 (SMD)

Paramètre	DACOGEN N = 89	Soins de soutien N = 81	Valeur de p^\dagger
Analyse en intention de traiter			
Taux de réponse globale (RC + RP)	15 (17 %)	0 (0 %)	< 0,001¹
IC à 95 %	(9,8 à 26,3)	(0 à 4,5)	–
RC	8 (9 %)	0 (0 %)	–
RP	7 (8 %)	0 (0 %)	–
Temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse (RC + RP), en jours (extrêmes)	93 (55 et 272)	(0)	–
Durée médiane de la réponse (RC + RP), en jours (extrêmes)	288 (116 et 388)	(0)	–

¹ D'après le test exact de Fisher bilatéral pour TRG (RC + RP) égal.

[†] Dans le modèle du coparamètre principal, il fallait une valeur de $p \leq 0,024$ pour franchir le seuil de signification statistique.

L'autre coparamètre d'efficacité principal était le temps écoulé avant la transformation du SMD en LMA ou la mort. La date de progression vers la LMA correspond à la date de progression confirmée (par un expert) ou par le chercheur, suivant la première de ces deux dates à laquelle la LMA était diagnostiquée. Le résultat de l'analyse en IDT du temps écoulé avant le diagnostic de LMA ou la mort n'a pas franchi le seuil de signification statistique, mais le temps médian écoulé avant la LMA ou la mort a tendu à être plus long chez les patients recevant DACOGEN plutôt que les soins de soutien seuls (12,1 et 7,8 mois). La séparation rapide des courbes de Kaplan-Meier issues de l'analyse en IDT permet de penser que la progression vers la LMA ou la mort sont survenues plus tardivement dans le groupe recevant DACOGEN.

Tableau 14. Temps écoulé avant la LMA ou la mort* après la survenue de 92 événements, ensemble d'analyse en IDT – Étude D-0007 (SMD)

Paramètre	DACOGEN N = 89	Traitement de soutien N = 81	Valeur de p^\dagger
Nombre d'événements (%)	46 (52)	46 (57)	0,043 ¹ , 0,160 ²
Nombre de jours médian (IC à 95 %)	340 (285 à 407)	219 (148 à 379)	
Nombre de jours, extrêmes ¹	24 et 624	7 et 432	

[†] Dans le modèle du coparamètre principal, il fallait une valeur de $p \leq 0,024$ pour franchir le seuil de signification statistique.

* Résultats de l'analyse après la survenue de 92 événements. Les résultats relatifs aux patients ayant fait l'objet d'une permutation ou n'ayant jamais reçu le traitement randomisé sont censurés.

¹ Événements réellement survenus seulement.

¹ D'après le test de Wilcoxon bilatéral pour l'homogénéité des distributions de la survie.

² D'après le test de Mantel-Haenszel bilatéral pour l'homogénéité des distributions de la survie.

L'écart de TRG (RC + RP) entre les deux groupes de traitement a résisté à l'analyse de sous-groupes, comme l'ont indiqué les résultats observés dans les sous-groupes stratifiés par score de risque IPSS, sexe, groupe d'âge, catégorie FAB (sauf en cas d'ARSC), type de SMD (*de novo* ou secondaire) et antécédents de traitement du SMD (déjà ou jamais traités).

Des facteurs de croissance érythropoïétique ont été administrés à plus de patients recevant les soins de soutien seuls que de patients recevant DACOGEN (41 et 20 %).

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

Étude DACO-020 de phase II

L'administration en consultation externe de DACOGEN à des patients atteints de SMD a été évaluée au cours d'un essai à groupe unique (DACO-020) réunissant 99 patients. Les patients ont reçu DACOGEN à raison de 20 mg/m² administrés par perfusion de 1 heure, tous les jours du 1^{er} au 5^e jour de la semaine 1, toutes les 4 semaines (1 cycle).

Tableau 15. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants à l'étude DACO-020 – ensemble d'analyse en IDT

Paramètre	DACOGEN N = 99
Âge (ans)	
Moyen (é.-t.)	71 (9)
Extrêmes	34 et 87
Sexe – n (%)	
Hommes	71 (72)
Femmes	28 (28)
Race – n (%)	
Blanche	86 (87)
Noire	6 (6)
Asiatique	4 (4)
Autre	3 (3)
Classification IPSS – n (%)	
Risque faible	1 (1)
Intermédiaire-1	52 (53)
Intermédiaire-2	23 (23)
Risque élevé	23 (23)
Classification FAB – n (%)	
AR	20 (20)
ARSC	17 (17)
AREB	45 (45)
AREBt	6 (6)
LMMC	11 (11)
Type de SMD – n (%)	
De novo	88 (89)
Secondaire	11(11)

AR : anémie réfractaire; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes; AREBt : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation; ARSC : anémie réfractaire avec sidéroblastos en couronne; é.-t. : écart-type; FAB : classification franco-américano-britannique; IPSS : *International Prognostic Scoring System*; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique; SMD : syndrome myélodysplasique.

Dans la population retenue en vue de l'analyse en IDT, le taux de réponse globale (comprenant tous les patients ayant eu une RC ou une RP) a été de 16 % (IC à 95 % de 9,5 à 24,9). La

réponse était complète chez 15 des 99 patients (15 %) et partielle chez 1 des patients (1 %). Les réponses étaient durables, leur durée médiane étant de 443 jours. Il s'est écoulé un nombre médian de 162 jours (extrêmes de 50 et 267 jours) avant l'obtention d'une réponse initiale (RC ou RP). Le taux d'amélioration globale (comprenant tous les patients ayant eu une RC, une RP ou une amélioration hématologique) a été de 43 % (IC à 95 % de 33,5 à 53,8).

Tableau 16. Réponse des participants à l'étude DACO-020, fondée sur les critères de l'IWG (2000) – ensemble d'analyse en IDT

Meilleure réponse	Décitabine (N = 99) n (%)
Taux de réponse globale (RC + RP)	16 (16)
IC à 95 %	(9,5 et 24,9)
Rémission complète	15 (15)
Rémission partielle	1 (1)

IC : intervalle de confiance; RC : rémission complète; RP : rémission partielle

À l'analyse des sous-groupes stratifiés par catégorie FAB et scores IPSS initiaux, ainsi que par risque cytogénétique et anomalie chromosomique présents au début de l'étude, on a observé des réponses globales dans tous les sous-groupes peu importe le score IPSS et la catégorie FAB de départ, sauf chez les sujets atteints d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBt). Toutefois, l'état global de 1 des 6 patients atteints d'AREBt s'est amélioré. Dans les sous-groupes stratifiés par risque cytogénétique, aucun des 12 porteurs de délétion 5q n'a répondu au traitement, mais 4 (22 %) des 18 porteurs d'anomalie du chromosome 7 y ont répondu.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le pouvoir cancérogène de la décitabine n'a pas été étudié.

Le pouvoir mutagène de la décitabine a été évalué dans le cadre de plusieurs tests sur systèmes *in vitro* et *in vivo*. La fréquence des mutations a augmenté dans les cellules de lymphome de souris L5178Y mises en présence de décitabine, et des mutations se sont produites dans un transgène *Escherichia coli lac-I* introduit dans l'ADN du côlon de souris exposées à la décitabine. La décitabine a provoqué des réarrangements chromosomiques dans des larves de drosophiles.

L'effet de la décitabine sur le développement post-natal et la capacité de reproduction a été évalué chez des souris ayant reçu 3 mg/m² de décitabine (environ 7 % de la dose quotidienne recommandée chez l'humain) par injection intrapéritonéale (IP) unique le 10^e jour de la gestation. Le poids corporel des mâles et des femelles exposés *in utero* à la décitabine était significativement moins élevé que celui des animaux témoins, à toutes les évaluations postnatales. On n'a pas relevé d'effet uniforme sur la fertilité lorsque des souris femelles exposées *in utero* ont été accouplées à des mâles non traités. Après l'accouplement de femelles non traitées à des mâles exposés *in utero*, on a observé une baisse de la fertilité chez les animaux âgés de 3 et 5 mois (taux de gestation de 36 et 0 %, respectivement). Chez les souris mâles ayant reçu par injection IP des doses de 0,15, 0,3 ou 0,45 mg/m² de décitabine (de 0,3 à 1 % environ de la dose quotidienne recommandée chez l'humain) 3 fois par semaine pendant 7 semaines, la décitabine n'a pas eu d'effet sur la survie, le gain de poids corporel ou les paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine et nombre de globules

blancs). Chez les mâles ayant reçu les doses d'au moins 0,3 mg/m², on a observé une diminution du poids des testicules, des anomalies tissulaires et une baisse notable du nombre de spermatozoïdes. Chez les femelles accouplées à des mâles ayant reçu les doses d'au moins 0,3 mg/m², on a observé une baisse du taux de gestation et une augmentation notable des pertes préimplantation.

Présente en concentration atteignant 6,8 µg/mL, la décitabine n'a pas eu d'effet sur les flux de potassium dans les cellules HEK293 transfectées avec le gène *hERG*; la décitabine n'a pas eu d'effet sur les paramètres cardiovasculaires ou respiratoires de macaques de Buffon qui avaient reçu cet agent par perfusion continue de 1 heure à une dose de 52,4 mg/kg (628,8 mg/m²).

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

P^rDACOGEN^{MD} **Décitabine pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DACOGEN et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DACOGEN.

Mises en garde et précautions importantes concernant DACOGEN

DACOGEN ne doit être administré que par un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments contre le cancer.

DACOGEN peut causer les effets secondaires suivants :

- **Neutropénie** : nombre anormalement bas de globules blancs;
- **Thrombocytopénie** : nombre anormalement bas de plaquettes dans le sang.
- DACOGEN peut causer du tort au fœtus si vous recevez ce produit alors que vous êtes enceinte.

Pourquoi DACOGEN est-il utilisé?

DACOGEN sert à traiter les syndromes myélodysplasiques (SMD) chez l'adulte. Les SMD sont des troubles sanguins. DACOGEN sert à traiter les SMD :

- chez le patient qui a déjà ou n'a jamais reçu de chimiothérapie;
- chez le patient qui ne peut pas recevoir de greffe de cellules souches.

Comment DACOGEN agit-il?

DACOGEN bloque l'action de certaines enzymes qui participent à la division des cellules cancéreuses. En bloquant cette action, il ralentit leur croissance ainsi que la progression de la maladie. DACOGEN détruit également les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients de DACOGEN?

Ingrédient médicamenteux : décitabine.

Ingrédients non médicamenteux : dihydrogénophosphate de potassium, hydroxyde de sodium.

Sous quelles formes se présente DACOGEN?

Fiole en verre contenant 50 mg de poudre lyophilisée.

Ne prenez pas DACOGEN si :

- Vous êtes allergique à la décitabine ou à tout autre ingrédient de DACOGEN.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DACOGEN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque, d'une maladie du cœur ou d'un trouble cardiaque;
- vous êtes atteint d'un trouble hémorragique (saignement);
- votre sang contient très peu de plaquettes, de globules rouges ou de globules blancs;
- vous souffrez d'une infection ou avez des symptômes pseudo-grippaux;
- vous avez une maladie du foie;
- vous souffrez d'un trouble rénal grave;
- vous avez une maladie pulmonaire ou vous souffrez de pneumonie.

Autres mises en garde à connaître :

Fertilité, grossesse, femmes aptes à procréer et mères qui allaitent et patients de sexe masculin

Dites-le à votre médecin si :

- vous êtes enceinte;
- vous pensez être enceinte;
- vous planifiez une grossesse;
- vous allaitez.

DACOGEN peut nuire à la fertilité des femmes et des hommes.

Votre médecin vous informera des risques associés à l'utilisation de DACOGEN durant la grossesse, la planification d'une grossesse ou l'allaitement.

- Vous ne devez pas recevoir DACOGEN si vous êtes enceinte, car ce médicament peut être nocif pour votre enfant. Avisez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par DACOGEN.
- Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement. On ignore combien de temps il faut attendre après la fin du traitement pour devenir enceinte sans risque.
- Si vous souhaitez congeler vos ovules avant de commencer le traitement, parlez-en à votre médecin.
- N'allaitez pas si vous recevez DACOGEN, car on ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par DACOGEN.

- Les hommes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Si vous souhaitez conserver votre sperme avant de commencer le traitement, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Pendant le traitement par DACOGEN, vous pourriez vous sentir faible, fatigué, étourdi ou confus. Votre vue pourrait également s'embrouiller. Attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu DACOGEN avant de prendre le volant ou de faire fonctionner des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment DACOGEN est-il administré?

Seul un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer peut vous administrer ce médicament.

Le professionnel de la santé doit éviter tout contact avec DACOGEN, porter des gants et respecter les règles établies pour manipuler et éliminer les médicaments cytotoxiques.

Il se peut que vous ayez besoin de médicaments contre les nausées et les vomissements. Vous et votre médecin déciderez ensemble si vous avez besoin de tels médicaments.

DACOGEN est une poudre qu'il faut mélanger à un diluant, puis diluer dans d'autres liquides. DACOGEN ne s'administre que par voie intraveineuse. La solution diluée doit être limpide et ne contenir aucune particule. Votre professionnel de la santé se chargera de préparer la solution DACOGEN et de vous l'administrer. C'est également lui qui entreposera ce médicament et le mettra au rebut.

DACOGEN peut être administré suivant deux schémas; quel que soit le schéma appliqué, il faut s'assurer que la vitesse de perfusion est la bonne.

Schéma 1 : patient hospitalisé (traitement de 3 jours)

La dose habituelle est de 15 mg/m² administrés par perfusion (dans une de vos veines).
Chaque perfusion dure 3 heures.

Vous recevrez DACOGEN par cycles de 6 semaines, de la manière suivante :

- Pendant 3 jours, vous recevrez 3 perfusions par jour;
- Le médecin vous dira quand commencer le cycle suivant;
- Un nouveau cycle commencera toutes les 6 semaines.

Schéma 2 : patient externe (traitement de 5 jours)

La dose habituelle est de 20 mg/m² administrés par perfusion (dans une de vos veines).
Chaque perfusion dure 1 heure.

Vous recevrez DACOGEN par cycles de 4 semaines, de la manière suivante :

- Pendant 5 jours, vous recevrez 1 perfusion par jour;
- Un nouveau cycle commencera toutes les 4 semaines.

Dans les deux cas, vous devriez recevoir au moins 4 cycles. Vous pourriez en recevoir plus :

- si vous répondez au traitement,
- si le traitement continue d'être bénéfique pour vous,
- aussi longtemps que vous vous sentirez bien et que votre maladie restera stable.

Il se peut que votre médecin retarde l'administration d'une dose ou qu'il modifie le nombre total de cycles administrés, selon votre réponse au traitement ou si vous avez des effets secondaires.

Dose chez l'adulte :

Votre médecin déterminera la dose de DACOGEN dont vous avez besoin. Cette dose dépend de votre taille et de votre poids. La dose habituelle est calculée en milligramme par mètre carré de surface corporelle (mg/m²).

Surdosage :

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou une infirmière. Si jamais vous receviez une trop grande quantité de médicament, ce qui est peu probable, votre médecin surveillera l'apparition d'effets secondaires et traitera ceux-ci.

Si vous croyez avoir reçu trop de DACOGEN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Rendez-vous manqué (dose de médicament non reçue) :

Si vous oubliez un rendez-vous ou si vous ne pouvez pas vous y présenter, prenez un autre rendez-vous dès que possible. Pour que ce médicament soit aussi efficace que possible, il est important de respecter l'horaire d'administration des doses.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'emploi de DACOGEN?

En recevant DACOGEN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- constipation, nausées, vomissements, diarrhée
- perte d'appétit, ulcère dans la bouche ou sur la langue
- maux de tête, étourdissements, fatigue
- vision embrouillée
- rougeur, enflure ou douleur au point de perfusion du médicament
- éruption cutanée, rougeur de la peau, démangeaisons
- saignements de nez, irritation ou écoulement nasal, irritation des sinus
- frissons

Pendant le traitement par DACOGEN, les résultats de certains tests sanguins, comme ceux qui servent à évaluer le fonctionnement du foie ou des reins, pourraient être anormaux. Vous devrez subir des analyses sanguines avant chaque cycle de perfusion de DACOGEN ou plus souvent si votre état de santé l'exige. Votre médecin décidera de la fréquence de ces analyses et en interprétera les résultats. Vous pourriez avoir besoin d'antibiotiques, de facteurs de croissance ou de transfusions sanguines.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT Anémie (nombre de globules rouges anormalement bas) : faiblesse, fatigue ou essoufflement. Fatigue, manque		X	

d'énergie ou pâleur de la peau.			
Infections (septicémie, choc septique) dues à des bactéries, des virus ou des levures : fièvre (température élevée) et frissons. Mal de gorge, toux, écoulement nasal, mal au sinus. Battements cardiaques et pouls rapides (tachycardie). Essoufflement et respiration rapide (tachypnée). Rougeur et enflure au point de perfusion. Faiblesse extrême. Altération de l'état mental.		X	
Neutropénie ou leucopénie (nombre de globules blancs anormalement bas) : fièvre ou infection, fatigue, courbatures et symptômes pseudo-grippaux.		X	
Neutropénie fébrile (nombre de globules blancs anormalement bas et fièvre) : fièvre, frissons. Plaies dans la bouche, mal de dent. Douleurs abdominales. Douleur autour de l'anus ou en urinant. Besoin fréquent d'uriner. Toux, essoufflement. Rougeur, enflure ou sensibilité de la peau. Écoulement vaginal inhabituel ou démangeaisons. Diarrhée.		X	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif intense, besoin fréquent d'uriner, faim intense, faiblesse, vision embrouillée.		X	
Thrombocytopénie (nombre de plaquettes – qui aident le sang à coaguler – anormalement bas) : minuscules taches rouges ou pourpres sur la peau ou dans la bouche (pétéchies). Tendance à se faire des bleus plus facilement ou à saigner plus longtemps que d'habitude. Saignements des gencives ou de nez. Présence de sang dans l'urine ou les selles. Fatigue et faiblesse.		X	

Cellulite (infection de la peau) : peau rouge, enflée, chaude, sensible au toucher ou douloureuse.		X	
Œdème (enflure) : enflure inhabituelle des bras et des jambes.	X		
FRÉQUENTS Hémorragie du SNC (saignement dans le cerveau) : mal de tête intense et soudain. Faiblesse, engourdissement ou paralysie des bras, des jambes ou de la face. Difficulté à parler. Perte de conscience. Étourdissements, vision embrouillée, convulsions.			X
Trouble du foie ou hausse des taux des enzymes hépatiques : jaunisse. Couleur jaune de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, douleurs abdominales ou ballonnements, nausées, vomissements, perte d'appétit.		X	
Hémorragie génito-urinaire (saignement de la vessie ou des voies urinaires) : présence de sang dans les urines.		X	
Hémorragie gastro-intestinale (saignement dans l'estomac ou les intestins) : douleur abdominale intense ou enflure extrême du ventre. Vomissement de sang, selles noires ou sanguinolentes, diarrhée. Étourdissements ou faiblesse, perte de conscience. Essoufflement.			X
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine ou essoufflement. Difficulté à respirer, douleur en respirant, toux, respiration sifflante ou fièvre.			X
Altération de l'état mental : humeur triste persistante. Confusion. Anxiété. Difficulté à dormir.	X		

Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.		X	
Hypertension (haute pression) : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements.		X	
Hémorragie (saignement) ou œdème pulmonaire (présence de liquide dans les poumons) : toux sanguinolente, essoufflement, lèvres de couleur bleutée, écume/crachats tachés de sang.			X
Infection des voies urinaires : douleur et/ou sensation de brûlure en urinant. Présence de sang dans les urines. Besoin urgent et fréquent d'uriner. Urine trouble.		X	
PEU FRÉQUENTS Syndrome de Sweet ou dermatose aiguë fébrile neutrophile (maladie de peau rare) : taches rouges ou cloques douloureuses sur la tête, le cou, les jambes et les bras, siégeant surtout sur le dos des mains et les doigts. Fièvre, douleurs articulaires et yeux endoloris.		X	
FRÉQUENCE INCONNUE Anaphylaxie (réaction allergique) : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.		X	
Pneumopathie interstitielle (inflammation ou formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : essoufflement soudain, fatigue, toux sèche. Malaise général.			X

Consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes ou des effets indésirables incommodes qui ne sont pas énumérés ci-dessus ou qui s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre médecin, infirmière ou pharmacien est responsable de la conservation, de la préparation et de la mise au rebut de DACOGEN.

Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur la boîte et l'étiquette de la fiole.

Conserver les fioles non entamées à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Pour en savoir davantage au sujet de DACOGEN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients. Pour vous procurer ce document, visitez le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.otsukacanada.com) ou téléphonez au 1 877 341-9245.

Le présent dépliant a été rédigé par Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.



Dernière révision : 10 juillet 2019

DACOGEN est une marque de déposée d'Astex Pharmaceuticals, Inc., utilisée sous licence par Otsuka Canada Pharmaceutique.