

Demylocan®

Decitabine for injection 50 mg / vial

Package Insert for Reconstitution, Administration and Dosage

Demylocan^{MD}

Décitabine pour injection 50 mg / fiole

Notice pour la reconstitution, l'administration et la posologie

Demylocan®

Decitabine for Injection
50 mg / vial

Package Insert for Reconstitution, Administration and Dosage See Product Monograph for complete product information

Serious Warnings and Precautions

Demylocan® should only be administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the use of antineoplastic agents.

- Neutropenia and Thrombocytopenia (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hematologic**).
- Potential for fetal harm (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Sexual Health, Reproduction** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women**).
- Potential for infertility (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Sexual Health, Fertility**).

INDICATIONS

Demylocan® is indicated for the treatment of adult patients with:

- Myelodysplastic Syndromes (MDS) including previously treated and untreated, *de novo* and secondary MDS of all French-American-British subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia) and intermediate-1, intermediate-2, and high-risk International Prognostic Scoring System (IPSS) groups.

Pediatrics

Pediatrics (< 18 years of age): No clinical efficacy and safety data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

Geriatrics

Geriatrics (≥ 65 years of age): The majority of patients with MDS in the clinical trials were ≥ 65 years of age. No overall differences in safety and efficacy have been identified between younger patients and those ≥ 65 years of age although greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to Demylocan® or to any ingredient in the formulation, including any non-medical ingredient, or component of the container. For a complete listing, see **Product Monograph PART I, DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING**.
- Breastfeeding women (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

- Patients may be pre-medicated with standard anti-emetic therapy.
- See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Monitoring and Laboratory Tests**.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

There are two regimens for Demylocan® administration. For either regimen, it is recommended that patients be treated for a minimum of 4 cycles unless unacceptable toxicities occur after dose delays/adjustments or standard supportive care. A complete or partial response may take longer than 4 cycles. Treatment should be continued as long as the patient continues to benefit or until disease progression.

Treatment Regimen – Option 1

Demylocan® is administered at a dose of 15 mg/m² by continuous intravenous infusion over 3 hours repeated every 8 hours for 3 days. This cycle should be repeated every 6 weeks.

If hematologic recovery (ANC ≥ 1,000/mcL and platelets ≥ 50,000/mcL) from a previous Demylocan® treatment cycle requires more than 6 weeks, then the next cycle of therapy should be delayed and dosing temporarily reduced by following this algorithm:

- Recovery requiring more than 6, but less than 8 weeks – Demylocan® dosing to be delayed for up to 2 weeks and the dose temporarily reduced to 11 mg/m² every 8 hours (33 mg/m²/day, 99 mg/m²/cycle) upon restarting therapy.
- Recovery requiring more than 8, but less than 10 weeks – Patient should be assessed for disease progression (by bone marrow aspirates); in the absence of progression, the Demylocan® dose should be delayed up to 2 more weeks and the dose reduced to 11 mg/m² every 8 hours (33 mg/m²/day, 99 mg/m²/cycle) upon restarting therapy, then maintained or increased in subsequent cycles as clinically indicated.

Treatment Regimen – Option 2

Demylocan® is administered at a dose of 20 mg/m² by continuous intravenous infusion over 1 hour repeated daily for 5 days. This cycle should be repeated every 4 weeks.

If myelosuppression is present, subsequent treatment cycles of Demylocan® should be delayed until there is hematologic recovery (ANC ≥ 1,000/mcL platelets ≥ 50,000/mcL).

Dose Adjustment

Non-hematologic Toxicity (Both Treatment Regimens)

Following the first cycle of Demylocan® treatment, if any of the following non-hematologic toxicities are present, treatment should not be restarted until the toxicity is resolved: 1) serum creatinine ≥ 2 mg/dL; 2) SGPT, total bilirubin ≥ 2 times ULN; 3) and active or uncontrolled infection.

Renal Impairment

Decitabine has not been studied in patients with renal impairment and the need for dose adjustment in those patients is unknown. Patients with renal impairment should be closely monitored for toxicity including worsening renal functions since decitabine and its metabolites are primarily excreted through the kidney (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Hepatic Impairment

Decitabine has not been studied in patients with hepatic impairment and the need for dose adjustment in those patients is unknown. Patients with hepatic impairment should be closely monitored for toxicities including worsening liver functions (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Administration

Treatment Regimen – Option 1

Administer Demylocan® intravenously as a 3-hour infusion and repeat every 8 hours for 3 days. Repeat this cycle every 6 weeks.

Treatment Regimen – Option 2

Administer Demylocan® intravenously at a dose of 20 mg/m² over 1 hour repeated daily for 5 days. Repeat this cycle every 4 weeks.

Reconstitution

Demylocan® is a cytotoxic drug and caution should be exercised when handling and preparing. See **SPECIAL HANDLING**.

Table 1: Reconstitution

Vial Size	Volume of Diluent to be Added to Vial	Approximate Available Volume	Nominal Concentration per mL
50 mg	10 mL sterile water for injection, USP	10 mL	5 mg/mL

Reconstitution procedure

Aseptically reconstitute with 10 mL of Sterile Water for Injection (USP); upon reconstitution, each mL contains approximately 5 mg of decitabine at pH 6.7-7.3. Immediately after reconstitution, the solution should be further diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection to a final drug concentration of 0.1 -1 mg/mL. Unless used within 15 minutes of reconstitution, the diluted solution must be prepared using cold (2 to 8°C) infusion fluids and stored at 2 to 8°C for up to a maximum of 4 hours until administration (see **STORAGE, STABILITY and DISPOSAL**). Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if there is evidence of particulate matter or discoloration.

OVERDOSAGE

There is no known antidote for overdosage with Demylocan®. Higher doses are associated with increased myelosuppression including prolonged neutropenia and thrombocytopenia. Standard supportive measures should be taken in the event of an overdose.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Please see the Serious Warnings and Precautions Box at the beginning of this package insert.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Based on non-clinical findings, decitabine has carcinogenic and mutagenic potential (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**).

Cardiovascular

Patients with a history of severe congestive heart failure or clinically unstable cardiac disease were excluded from clinical studies and therefore the safety and efficacy of Demylocan® in these patients has not been established.

Driving and Operating Machinery

Demylocan® may have a moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients may experience fatigue, dizziness, confusional state, and blurred vision during treatment. Due caution should be exercised when driving or operating a vehicle or potentially dangerous machinery.

Hematologic

Treatment with decitabine is associated with neutropenia and thrombocytopenia, including an increase in frequency and severity of these events compared to baseline (see **Product Monograph PART I, ADVERSE REACTIONS**). In clinical trials, myelosuppression was the most frequent cause of dose adjustment and study drug discontinuation. Complete blood and

platelet counts should be performed as needed to monitor response and toxicity, but at a minimum, prior to each dosing cycle (see **Monitoring and Laboratory Tests**). After administration of the recommended dosage for the first cycle, treatment for subsequent cycles may require dose adjustment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Complications of myelosuppression include infections and bleeding. Serious infection-related adverse events, such as pneumonia and sepsis, and serious bleeding-related adverse events, such as intracranial hemorrhage, some with fatal outcomes, have been reported in patients receiving decitabine in clinical trials (see **Product Monograph PART I, ADVERSE REACTIONS**). Careful clinical surveillance for myelosuppression-related complications is recommended. Healthcare professionals should consider the need for early institution of growth factors and/or antimicrobial agents for the prevention or treatment of infections. Blood product support, per institutional guidelines, may be required for thrombocytopenia and anemia. Patients should be advised to monitor and report any symptoms of neutropenia, thrombocytopenia, or fever to their healthcare professional as soon as possible. Myelosuppression and worsening neutropenia may occur more frequently in the first or second treatment cycles, and may not necessarily indicate progression of underlying MDS.

Monitoring and Laboratory Tests

Complete blood and platelet counts should be performed as needed to monitor response and toxicity, but at a minimum prior to each cycle. Liver chemistries and serum creatinine should be obtained prior to initiation of treatment (see **Special Populations**).

Sexual Health

Reproduction

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Demylocan®. The time period following treatment with Demylocan® where it is safe to become pregnant is unknown. Women of childbearing potential should be counseled to use effective contraception during this time (see **Special Populations**).

Men should be advised not to father a child while receiving treatment with Demylocan®, and for 3 months following completion of treatment (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**). Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during this time. The use of decitabine with hormonal contraceptives has not been studied.

Fertility

No human data on the effect of decitabine on fertility are available. In non-clinical animal studies, decitabine alters male fertility and is mutagenic. Because of the possibility of infertility as a consequence of Demylocan® therapy, men should seek advice on conservation of sperm and female patients of childbearing potential should seek consultation regarding oocyte cryopreservation prior to initiation of treatment (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**).

Special Populations

Pregnant Women

There are no adequate data on the use of decitabine in pregnant women. Decitabine has been shown to cause teratogenicity and embryo-fetal toxicity when administered to pregnant rodents, in the absence of maternal toxicity (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**). Decitabine is expected to result in adverse reproductive effects when administered to a pregnant woman. Demylocan® should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. If Demylocan® is used during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving Demylocan®, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Breastfeeding

It is unknown if decitabine or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants who are exposed to decitabine, Demylocan® is contraindicated during breastfeeding (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**). If treatment with Demylocan® is required, breastfeeding must be discontinued.

Pediatrics

Pediatrics (< 18 years of age): The safety of Demylocan® in pediatric patients has not been established. Animal data in juvenile rodents have shown toxicity (see **Product Monograph PART II, NON-CLINICAL TOXICOLOGY**).

Geriatrics

Geriatrics (≥ 65 years of age): Of the total number of patients exposed to decitabine in the controlled clinical trial under the inpatient dosing regimen, 61 of 83 patients were age 65 and over, while 21 of 83 patients were age 75 and over. Of the total number of patients exposed to decitabine in the single-arm trial under the outpatient dosing regimen, 84 of 99 patients were age 65 and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out (see **Product Monograph PART II, CLINICAL TRIALS**).

Hepatic Impairment

There are no data on the use of decitabine in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic impairment should be closely monitored for toxicities including worsening liver functions since decitabine is metabolized by cytidine deaminase found principally in the liver (see **Product Monograph PART I, ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics**).

Renal Impairment

There are no data on the use of decitabine in patients with renal impairment. Patients with renal impairment should be closely monitored for toxicities since decitabine and its metabolites are primarily excreted through the kidney (see **Product Monograph PART I, ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics**).

DRUG INTERACTIONS

Overview

Drug interaction studies with decitabine have not been conducted in humans. Decitabine is a prodrug that requires metabolic activation by deoxycytidine kinase, and is deactivated by cytidine deaminase found principally in the liver. *In vitro* metabolism studies have suggested that decitabine is not a substrate for human liver cytochrome P450 enzymes (CYP). As plasma protein binding of decitabine is negligible (<1%), interactions due to displacement of more highly protein bound drugs from plasma proteins are not expected. *In vitro* studies using human liver microsomes suggest that decitabine is unlikely to inhibit CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. An *in vitro* study on inhibition of CYP2C8 by decitabine has not been conducted. An *in vitro* study using primary cultures of human hepatocytes from donors suggests that decitabine does not have any induction potential for CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2C9 and CYP2B6. However, a positive induction effect with decitabine on CYP2E1 was observed in the same study (see **Drug-Drug Interactions** below).

Drug-Drug Interactions

Interactions of decitabine with other drugs have not been established in humans.

Impact of Decitabine on Other Drugs

An *in vitro* study using hepatocyte primary cultures from a human donor showed that decitabine induced CYP2E1 at concentrations of 1 µM (the lowest concentration tested) and higher, and the induction was stronger than the positive control (100 µM isoniazid). General anesthetic drugs such as halothane, sevoflurane, methoxyflurane, isoflurane and enflurane are CYP2E1 substrates and therefore, efficacy of those drugs may be reduced in patients treated with decitabine who require general anesthesia.

Impact of Other Drugs on Decitabine

There is a potential for drug-drug interactions with other agents that are also activated by deoxycytidine kinase and/or deactivated by cytidine deaminase. Caution should be exercised if these agents are concomitantly used with decitabine as patients may experience reduced efficacy or increased toxicities.

Drug-Food Interactions

Interactions with food have not been established.

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions with laboratory tests have not been established.

Drug-Lifestyle Interactions

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised that they may experience undesirable effects such as fatigue, dizziness, confusional state, and blurred vision during treatment with decitabine. Therefore, caution should be exercised when driving a car or operating machines.

STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Storage

Store at 20°C to 25°C.

Stability

After reconstitution: Unless used within 15 minutes of reconstitution, the diluted solution must be prepared using cold (2 to 8°C) infusion fluids and can be stored at 2 to 8°C for up to a maximum of 4 hours until administration.

Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with procedures for proper handling and disposal of cytotoxic medicinal products.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Demylocan® is a cytotoxic drug and caution should be exercised when handling and reconstituting. Procedures for proper handling of antineoplastic drugs should be applied. Skin contact should be avoided and protective gloves should be worn. If reconstituted Demylocan® comes into contact with the skin, immediately and thoroughly wash with soap and water.

This leaflet was prepared by PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.

Last Revised: January 18, 2019

© Registered Trademark of Pharmascience Inc.

 **PENDOPHARM**

<div> Demylocan^{MD}</div>
Décitabine pour injection <p>50 mg / fiole</p>

Notice pour la Reconstitution, l'Administration et la Posologie Pour l'information complète, voir la monographie de produit

Mises en garde et précautions importantes
Demylocan ^{MD} devrait être administré sous la surveillance d’un professionnel de la santé expérimenté dans l’emploi des agents antinéoplasiques. <ul style="list-style-type: none">Neutropénie et thrombocytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique). Risque d’effet nuisible pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Risque d’infertilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Fertilité).

INDICATIONS

Demylocan^{MD} est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de :

• syndromes myéلودysplasiques (SMD) antérieurement traités ou non, *de novo* ou secondaires, de n’importe quel sous-type de la maladie selon la 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) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou élevé définis par l’index pronostic international (IPSS ; *International Prognostic Scoring System*).

Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d’aucune donnée relative à l’efficacité et l’innocuité chez ce type de patients; par conséquent, l’indication n’a pas été autorisée par Santé Canada chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les essais cliniques, la majorité des patients atteints d’un SMD était âgée de ≥ 65 ans. Aucune différence globale quant à l’innocuité et à l’efficacité du produit n’a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes bien qu’une plus grande sensibilité ne puisse être écartée chez certaines personnes plus âgées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

• Patients présentant une hypersensibilité à Demylocan^{MD}, à l’un des ingrédients de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal, ou à l’un des composants de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir ***Monographie de Produit Partie I, FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT***.

• Femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

• Les patients peuvent recevoir une prémédication contenant un traitement antiémétique standard.

• Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire. Posologie recommandée et ajustement posologique**
Il existe deux schémas posologiques pour l’administration de Demylocan^{MD}. Dans l’un ou l’autre cas, il est recommandé de traiter les patients pendant au moins 4 cycles, sauf s’il survient des effets toxiques inacceptables à la suite de reports de l’administration, d’ajustements de la dose ou de soins de soutien standard. Il faut parfois plus de 4 cycles pour qu’une réponse complète ou partielle se manifeste. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire des bienfaits ou jusqu’à la progression de la maladie.

Schéma thérapeutique - Option 1

Demylocan^{MD} est administrée à une dose de 15 mg/m² par perfusion intraveineuse (IV) continue sur une période de 3 heures, toutes les 8 heures pendant 3 jours. Ce cycle doit être répété toutes les 6 semaines.

Si la récupération hématologique (nombre absolu de neutrophiles ≥ 1000/mcL et nombre de plaquettes ≥ 50 000/mcL) a nécessité plus de 6 semaines lors d’un cycle précédent de traitement par Demylocan^{MD}, le cycle suivant doit être retardé et la posologie doit être temporairement réduite selon l’algorithme suivant :

- Dans le cas d’une récupération nécessitant entre 6 et 8 semaines, l’administration de Demylocan^{MD} doit être retardée de 2 semaines au maximum et la dose, temporairement réduite à 11 mg/m² toutes les 8 heures (33 mg/m²/jour, 99 mg/m²/cycle) lors de la reprise du traitement.
- Dans le cas d’une récupération nécessitant entre 8 et 10 semaines - la progression de la maladie doit être évaluée (par des ponctions médullaires); en l’absence de progression, l’administration de Demylocan^{MD} doit être retardée de 2 semaines de plus au maximum et la dose, réduite à 11 mg/m² toutes les 8 heures (33 mg/m²/jour, 99 mg/m²/cycle) lors de la reprise du traitement, puis maintenue ou augmentée lors des cycles ultérieurs selon les indications cliniques.

Schéma thérapeutique - Option 2

Demylocan^{MD} est administrée à une dose de 20 mg/m² par perfusion IV continue sur une période de 1 heure, tous les jours pendant 5 jours. Ce cycle doit être répété toutes les 4 semaines.

Si une myélosuppression est présente, les cycles de traitement subséquents par Demylocan^{MD} doivent être reportés jusqu’à ce qu’il y ait récupération hématologique (nombre absolu de neutrophiles ≥ 1000/mcL; nombre de plaquettes ≥ 50 000/mcL).

Ajustement posologique

Effets toxiques non hématologiques (pour les deux schémas thérapeutiques)

Si, après le premier cycle de traitement par Demylocan^{MD}, l’un des effets toxiques non hématologiques suivants se manifeste, le traitement ne doit pas être repris avant

que le problème de toxicité ne soit résolu : 1) taux sérique de créatinine ≥ 2 mg/dL, 2) transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), bilirubine totale ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et 3) présence d’une infection active ou non contrôlée.

Insuffisance rénale

La décitabine n’a pas été étudiée chez les patients atteints d’insuffisance rénale et on ignore s’il est nécessaire d’ajuster la posologie chez ces patients. Il faut donc surveiller étroitement les patients atteints d’insuffisance rénale pour déceler tout effet toxique, y compris la détérioration de la fonction rénale étant donné que la décitabine et ses métabolites sont principalement excrétés par le rein (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance hépatique

La décitabine n’a pas été étudiée chez les patients atteints d’insuffisance hépatique et on ignore s’il est nécessaire d’ajuster la posologie chez ces patients. Il faut donc surveiller étroitement les patients atteints d’insuffisance hépatique pour déceler tout effet toxique, y compris la détérioration de la fonction hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

Schéma thérapeutique - Option 1

Administrer Demylocan^{MD} par perfusion IV sur une période de 3 heures, toutes les 8 heures pendant 3 jours. Répéter ce cycle toutes les 6 semaines.

Schéma thérapeutique - Option 2

Administrer Demylocan^{MD} par perfusion IV à la dose de 20 mg/m² sur une période de 1 heure, tous les jours pendant 5 jours. Répéter ce cycle toutes les 4 semaines.

Reconstitution

Demylocan^{MD} est un médicament cytotoxique : manipuler et préparer avec précaution. Voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**.

Taille de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
50 mg	10 mL d’eau stérile pour injection, USP	10 mL	5 mg/mL

Procédure de reconstitution

Reconstituer en utilisant une technique aseptique avec 10 mL d’eau stérile pour injection (USP); une fois reconstitué, chaque mL de solution contient environ 5 mg de décitabine à un pH se situant entre 6,7 et 7,3. Immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou une solution de dextrose injectable à 5 % pour atteindre une concentration finale se situant entre 0,1 et 1 mg/mL. À moins d’être utilisé dans les 15 minutes suivant sa reconstitution, le médicament dilué doit être préparé à l’aide de solutions pour perfusion froides (2 à 8 °C) et entreposé à une température de 2 à 8 °C pendant 4 heures au maximum avant son administration au patient (voir **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**).

Tout médicament à usage parentéral doit, avant son administration, être inspecté visuellement pour déceler la présence de particules ou d’une altération de la couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser si des particules ou une couleur anormale sont observées.

SURDOSAGE

Il n’existe pas d’antidote à une surdose de Demylocan^{MD}. Des doses plus élevées sont associées à une myélosuppression accrue caractérisée entre autres par une neutropénie et une thrombocytopénie prolongées. Des mesures de soutien standard devraient être mises en œuvre en cas de surdosage.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l’encadré Mises en garde et précautions importantes au début de cette notice de conditionnement.

Carcinogenèse et mutagenèse

Selon les données non cliniques, la décitabine possède un pouvoir carcinogène et mutagène (voir **Monographie de Produit PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Appareil cardiovasculaire

Les patients ayant des antécédents d’insuffisance cardiaque congestive grave ou une cardiopathie instable sur le plan clinique ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l’innocuité et l’efficacité de Demylocan^{MD} chez ces patients n’ont pas été établies.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Demylocan^{MD} peut avoir une influence modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients peuvent ressentir divers troubles pendant le traitement : fatigue, étourdissements, confusion mentale et vision trouble. La prudence est de mise lors de la conduite d’un véhicule motorisé ou lors de l’opération d’une machine dangereuse.

Fonction hématologique

Le traitement par la décitabine est associé à une neutropénie et à une thrombocytopénie, incluant entre autres une augmentation de la fréquence et de la gravité de ces événements par rapport à la situation d’avant traitement (voir **Monographie de Produit PARTIE I, EFFETS INDÉSIRABLES**). Au cours des essais cliniques, la myélosuppression a été la cause la plus fréquente d’ajustement de la dose et d’arrêt du traitement. Des numérations sanguines et plaquettaires complètes doivent être effectuées selon les besoins afin de surveiller la réponse et la toxicité, toutefois elles devraient être effectuées au minimum avant le début de chaque cycle de traitement (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Après l’administration de la dose recommandée pour le premier cycle, le traitement des cycles subséquents peut nécessiter un ajustement de la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les complications de la myélosuppression comprennent les infections et les

saignements. Des événements indésirables infectieux graves, tels que la pneumonie et la septicémie, et des événements indésirables hémorragiques graves, tels que l’hémorragie intracrânienne, dont certains ont connu une issue fatale, ont été signalés chez les patients recevant la décitabine dans le cadre des essais cliniques (voir **Monographie de Produit PARTIE I, EFFETS INDÉSIRABLES**). Une surveillance clinique attentive des complications liées à la myélosuppression est recommandée. Les professionnels de la santé devraient déterminer s’il est nécessaire d’instaurer rapidement un traitement par des facteurs de croissance et/ou des antimicrobiens pour la prévention ou le traitement des infections. L’administration de produits sanguins conformément aux directives de l’établissement peut s’avérer nécessaire en présence de thrombocytopénie et d’anémie. Les patients devraient être avisés de surveiller leur état et de signaler tout symptôme de neutropénie, de thrombocytopénie ou la présence de fièvre à leur professionnel de la santé dès que possible. Une myélosuppression et une aggravation de la neutropénie peuvent survenir plus fréquemment durant le premier ou le deuxième cycle de traitement et n’indiquent pas nécessairement la progression du SMD sous-jacent.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des numérations sanguines et plaquettaires complètes doivent être effectuées au minimum avant chaque cycle d’administration du médicament ainsi qu’au besoin, pour surveiller la réponse au médicament et la toxicité. Les tests de la fonction hépatique et la mesure du taux de créatinine sérique doivent être effectués avant l’initiation du traitement (voir **Populations particulières**).

Santé sexuelle

Reproduction

Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d’éviter de devenir enceintes pendant le traitement par Demylocan^{MD}. Le délai à respecter pour devenir enceinte sans danger après un traitement par Demylocan^{MD} est inconnu. Il faut conseiller à ces femmes d’utiliser une méthode de contraception efficace pendant cette période (voir **Populations particulières**).

Il faut recommander aux hommes de ne pas engendrer d’enfant pendant le traitement par Demylocan^{MD} ainsi que durant les 3 mois qui suivent la fin du traitement (voir ***Monographie de Produit PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE***). Les hommes ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant cette période.

L’utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que la décitabine n’a pas été étudiée.

Fertilité

Il n’y a pas de données sur les effets de la décitabine sur la fertilité chez les humains. Dans les études animales non cliniques, la décitabine altère la fertilité des mâles et est mutagène. En raison du risque d’infertilité consécutif au traitement par Demylocan^{MD}, les hommes devraient demander conseil sur la conservation du sperme et les patientes en âge de procréer devraient demander une consultation sur la cryoconservation des ovocytes avant le début du traitement (voir ***Monographie de Produit PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE***).

Populations particulières

Femmes enceintes

Il n’y a pas de données adéquates sur l’utilisation de la décitabine chez la femme enceinte. Des effets tératogènes et de la toxicité chez l’embryon ou le fœtus ont été observés, en l’absence de toxicité maternelle, après l’administration de la décitabine chez des rongeurs gravides (voir ***Monographie du produit, PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE***). Il est attendu que la décitabine entraîne des effets néfastes sur la reproduction lorsqu’elle est administrée à une femme enceinte. Demylocan^{MD} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni chez la femme en âge de procréer qui n’utilise pas une méthode de contraception efficace. Si Demylocan^{MD} est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte durant le traitement, celle-ci doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la décitabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et en raison du risque d’effets indésirables graves chez les nourrissons exposés à la décitabine, Demylocan^{MD} est contre-indiqué pendant l’allaitement (voir ***Monographie du produit, PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE***). Si le traitement par Demylocan^{MD} est nécessaire, l’allaitement doit être interrompu.

Enfants

Enfants (< 18 ans) : L’innocuité de Demylocan^{MD} n’a pas été établie chez les enfants. Des effets toxiques ont été observés dans des études réalisées chez des rongeurs prépubères (voir ***Monographie du produit, PARTIE II, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE***).

Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l’étude clinique contrôlée, parmi les 83 patients exposés à la décitabine selon le schéma posologique des patients hospitalisés, 61 étaient âgés de 65 ans ou plus et 21, de 75 ans ou plus. Parmi les 99 patients exposés à la décitabine selon le schéma posologique ambulatoire dans l’étude clinique à un seul groupe, 84 étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l’ensemble, aucune différence n’a été observée sur le plan de l’innocuité ou de l’efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes; par ailleurs, d’après l’expérience clinique recueillie, la réponse au traitement ne diffèrait pas entre les patients plus vieux et plus jeunes; cependant, on ne peut exclure la possibilité que certains sujets plus âgés soient plus sensibles à la décitabine (voir ***Monographie de Produit, Partie II, ESSAIS CLINIQUES***).

Insuffisance hépatique

Il n’existe aucune donnée sur l’utilisation de la décitabine chez les patients atteints d’insuffisance hépatique. Il faut surveiller étroitement les patients présentant une insuffisance hépatique pour déceler tout effet toxique, y compris une détérioration de la fonction hépatique, étant donné que la décitabine est métabolisée par la cytidine désaminase, qui se trouve principalement dans le foie (voir ***Monographie de Produit, PARTIE I, MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique***).

Insuffisance rénale

Il n’existe aucune donnée sur l’utilisation de la décitabine chez les patients atteints d’insuffisance rénale. Il faut surveiller étroitement les patients présentant une insuffisance rénale pour déceler tout effet toxique étant donné que la décitabine et ses métabolites sont principalement excrétés par le rein (voir ***Monographie de Produit PARTIE I, MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique***).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses avec la décitabine n’a été effectuée chez des sujets humains. La décitabine est une prodrogue qui nécessite une activation métabolique par la désoxycytidine kinase et qui est désactivée par la cytidine désaminase, laquelle se trouve principalement dans le foie. Des études *in vitro* sur le métabolisme ont suggéré que la décitabine n’était pas un substrat des enzymes hépatiques du cytochrome P450 chez l’humain. Puisque la liaison de la décitabine aux protéines plasmatiques est négligeable (< 1 %), on ne s’attend pas à observer des interactions qui seraient dues au déplacement par la décitabine de médicaments plus fortement liés aux protéines plasmatiques.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la décitabine était peu susceptible d’inhiber les isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. Aucune étude *in vitro* de l’effet de la décitabine sur l’inhibition de la CYP2C8 n’a été réalisée. Les résultats d’une étude *in vitro* dans des cultures primaires d’hépatocytes obtenues de donneurs humains indiquent que la décitabine n’a pas de pouvoir inducteur de la CYP3A4/5, la CYP1A2, la CYP2C9 ou la CYP2B6. Cependant, un effet inducteur positif de la CYP2E1 par la décitabine a été observé dans cette étude (voir **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction de la décitabine avec d’autres médicaments n’a été établie chez l’humain.

Impact de la décitabine sur d’autres médicaments

Une étude *in vitro* dans des cultures primaires d’hépatocytes obtenues de donneurs humains a montré que la décitabine induisait la CYP2E1 à des concentrations de 1 µM (la plus faible concentration testée) et plus, et que l’induction était plus forte que celle provoquée par le témoin positif (isoniazide à 100 µM). Les anesthésiques généraux tels que l’halothane, le sévoflurane, le méthoxyflurane, l’isoflurane et l’enflurane sont des substrats de la CYP2E1 et, par conséquent, l’efficacité de ces médicaments peut être réduite chez les patients traités par la décitabine qui ont besoin d’une anesthésie générale.

Impact des autres médicaments sur la décitabine

Il y a un risque d’interactions médicamenteuses avec d’autres agents qui sont aussi activés par la désoxycytidine kinase et/ou désactivés par la cytidine désaminase. La prudence est recommandée si ces agents sont utilisés en concomitance avec la décitabine étant donné qu’il peut s’ensuivre une diminution de l’efficacité ou une augmentation des effets toxiques.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et des plantes médicinales n’ont pas été établies.

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire

Les interactions entre le médicament et des épreuves de laboratoire n’ont pas été établies.

Interactions entre le médicament et le style de vie

Aucune étude n’a été menée sur les effets de la décitabine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Les patients doivent être informés qu’ils peuvent ressentir des effets indésirables tels que de la fatigue, des étourdissements, de la confusion mentale et une vision trouble durant le traitement par la décitabine. Par conséquent, la prudence s’impose s’ils doivent conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposage

Conservez à 20 °C à 25 °C.

Stabilité

Après reconstitution : À moins d’être utilisé dans les 15 minutes suivant sa reconstitution, le médicament dilué doit être préparé à l’aide de solutions pour perfusion froides (2 à 8 °C) et entreposé à une température de 2 à 8 °C pendant 4 heures au maximum avant son administration au patient.

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux procédures en vigueur concernant la manipulation et l’élimination de médicaments cytotoxiques.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Demylocan^{MD} est un médicament cytotoxique : la prudence s’impose durant les manipulations et la reconstitution. Les méthodes standard de manipulation des médicaments antinéoplasiques doivent être suivies. Le contact avec la peau doit être évité et des gants de protection doivent être portés.

Si la solution reconstituée de Demylocan^{MD} entre en contact avec la peau, laver immédiatement et abondamment avec de l’eau et du savon.

Le présent dépliant a été rédigé par PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc.

Dernière révision : 18 janvier, 2019

MD Marque déposée de Pharmascience Inc.

