**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:** DI-2020-1581-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Marzo de 2020

**Referencia:** EX-2019-95592849-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-95592849-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, DECITABINA 50 mg; aprobada por Certificado Nº 54.054.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, DECITABINA 50 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-02511138-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 54.054, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-95592849-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 11:38:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 11:39:23 -03:00

janssen | Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

**DACOGEN®**
**DECITABINA 50 mg**
**Polvo liofilizado para infusión intravenosa**

Vía intravenosa
Industria Holandesa

Venta Bajo Receta Archivada

## COMPOSICIÓN

DACOGEN® (decitabina) para Inyección es un polvo liofilizado estéril, blanco a casi blanco.

Cada frasco de 20 ml de uso único contiene 50 mg de decitabina. Después de la reconstitución aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección, cada ml de la solución concentrada para infusión contiene 5 mg de decitabina.
Excipientes: fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomodulador, análogos de pirimidina. Código ATC: L01BC08.

## INDICACIONES

DACOGEN® está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) incluyendo todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos (FAB) de SMD *de novo* y secundarios, previamente tratados o no tratados y grupos Intermedio-1, Intermedio-2, y de alto riesgo del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS).

- El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recientemente diagnosticada *de novo* o secundaria, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La eficacia de DACOGEN® no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT



IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

**Mecanismo de acción**

Decitabina (5-aza-2´-desoxicitidina) es un análogo nucleósido de la citosina que inhibe de forma selectiva las ADN-metiltransferasas en dosis bajas, resultando en la hipometilación del promotor génico, que puede causar la reactivación de genes supresores tumorales, inducción de diferenciación celular o senescencia celular, seguido de muerte celular programada.

**Estudios clínicos**

*Estudios Clínicos en SMD*

Estudio Fase 2 (DACO-020): Régimen de dosificación de 5 días

Un estudio abierto, de brazo único, multicéntrico (DACO-20) se llevó a cabo para evaluar la eficacia de DACOGEN® en pacientes con SMD con cualquiera de los subtipos FAB. En este estudio, 99 pacientes con puntuaciones pronósticas IPSS Intermedio-1, Intermedio-2, o de alto riesgo, recibieron DACOGEN® en el régimen de dosificación de 5 días de 20 mg/m$^2$, en infusión intravenosa durante 1 hora diariamente, en los Días 1 a 5 cada 4 semanas (1 ciclo). Los resultados fueron consistentes con los resultados del estudio de Fase 3 y se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Eficacia de DACOGEN® en el estudio de Fase 2 DACO-020**

| Parámetro | DACOGEN® (N=99) |
|---|---|
| Tasa de respuesta global (RC+RCm+RP) | 33 (33%) |
| Remisión completa (RC) | 17 (17%) |
| Remisión completa de médula (RCm) | 16 (16%) |
| Tasa de mejora global (RC+RCm+RP+MH) | 51 (52%) |

RC = remisión completa; RCm = remisión completa de médula;
RP = remisión parcial; MH = mejora hematológica;
Fuente: DACO-020 CSR

Estudio de Fase 3 (D-0007): Régimen de dosificación de 3 días

Un estudio controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico (D-0007), evaluó DACOGEN® en 170 sujetos con SMD que cumplía los criterios de clasificación FAB y puntuaciones pronósticas IPSS de alto riesgo, Intermedio-2 e Intermedio-1. DACOGEN® se administró en el régimen de dosificación de 3 días de 15 mg/m$^2$, mediante infusión intravenosa continua durante 3 horas, repetida cada 8 horas durante 3 días consecutivos de cada ciclo de 6 semanas.

En el estudio clínico de Fase 3, se observaron en todos los subgrupos IPSS remisión completa (RC) y remisión parcial (RP). Sin embargo, un mayor efecto benéfico fue evidente en los subgrupos de pacientes clasificados como Int-2 y alto riesgo, ver Tabla 2.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

**Tabla 2: Eficacia por subgrupo IPSS en el estudio D-0007**

| Subgrupo IPSS | DACOGEN® | | Cuidados de apoyo | |
|---|---|---|---|---|
| | Tasa de respuesta global (RC + RP) | Mediana del tiempo (días) hasta LMA o muerte | Tasa de respuesta global (RC + RP) | Mediana del tiempo (días) hasta LMA o muerte |
| Todos los pacientes | 15/89 (17%) | 340 | 0/81 | 219 |
| Int-2 & Alto riesgo | 11/61 (18%) | 335 | 0/57 | 189 |
| Int-2 | 7/38 (18%) | 371 | 0/36 | 263 |
| Alto riesgo | 4/23 (17%) | 260 | 0/21 | 79 |

LMA = leucemia mieloide aguda; RC = remisión completa; IPSS = Sistema internacional de puntuación pronóstica; Int-2 = Intermedio-2; RP = remisión parcial
Fuente: D-0007 CSR

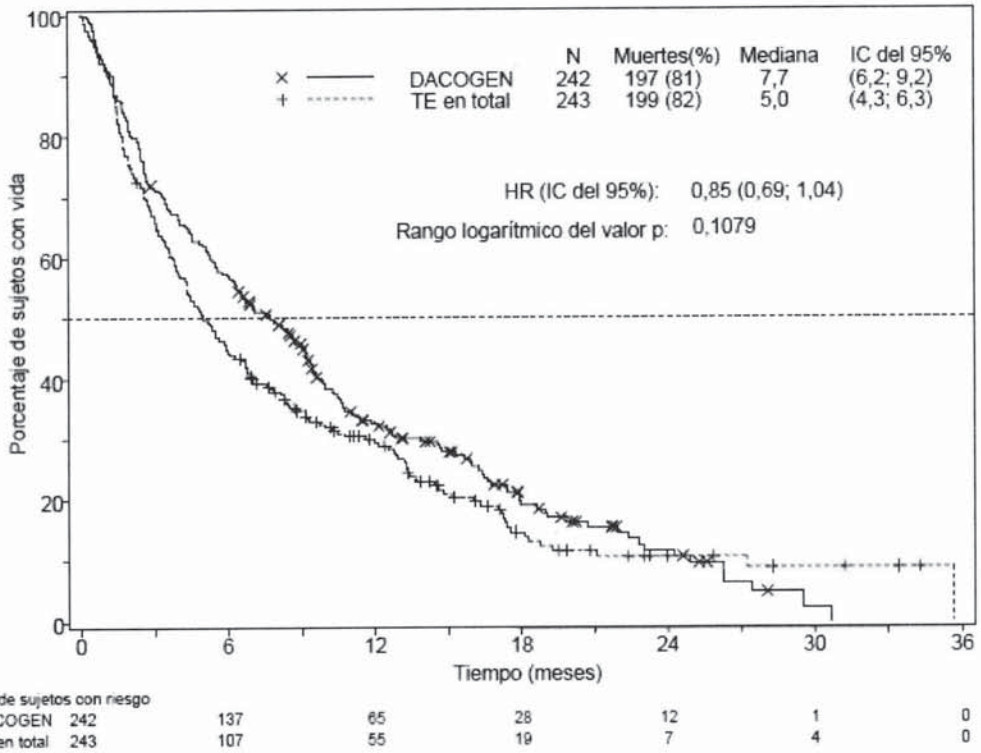
*Estudios Clínicos para LMA*

El uso de DACOGEN® fue estudiado en un estudio Fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico (DACO-016) en sujetos con diagnóstico reciente de LMA *de novo* o secundaria según la clasificación de la OMS. DACOGEN® (n = 242) fue comparado con el tratamiento de elección (TE, n = 243) que consistió en la elección del paciente con el consejo del médico ya sea de cuidados de apoyo solo (n = 28; 11,5%) o 20 mg/m$^2$ de citarabina de manera subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos repetidos cada 4 semanas (n = 215; 88,5%). DACOGEN® fue administrado como infusión intravenosa de 1 hora de 20 mg/m$^2$ una vez por día durante 5 días consecutivos repetido cada 4 semanas. La edad promedio para la población con intención de tratar (ITT) fue de 73 años (rango 64 a 91 años). El treinta y seis por ciento de los sujetos tenía citogenética de bajo riesgo al inicio. El resto de los sujetos tenía citogenética de riesgo intermedio. El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia global. El criterio de valoración secundario fue el índice de remisión completa evaluada por la revisión de expertos independientes. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de eventos fueron criterios de valoración terciarios.

La supervivencia global promedio en la población ITT fue 7,7 meses en sujetos tratados con DACOGEN® comparado con 5,0 meses para sujetos en el grupo de TE (tasa de riesgo [TR] 0,85; IC del 95%: 0,69 - 1,04; p = 0,1079). La diferencia no alcanzó significancia estadística, sin embargo, hubo una tendencia para la mejoría en la supervivencia con una reducción del 15% en el riesgo de muerte para sujetos en el grupo de DACOGEN® (Figura 1). Cuando se controló por terapia posterior potencialmente modificadora de la enfermedad (es decir, quimioterapia de inducción o agente hipometilante) el análisis para la supervivencia global mostró una reducción del 20% en el riesgo de muerte para sujetos en el grupo DACOGEN® (TR = 0,80; IC del 95%: 0,64 - 0,99, valor p = 0,0437).

**Figura 1: Supervivencia global (población con intención de tratar)**

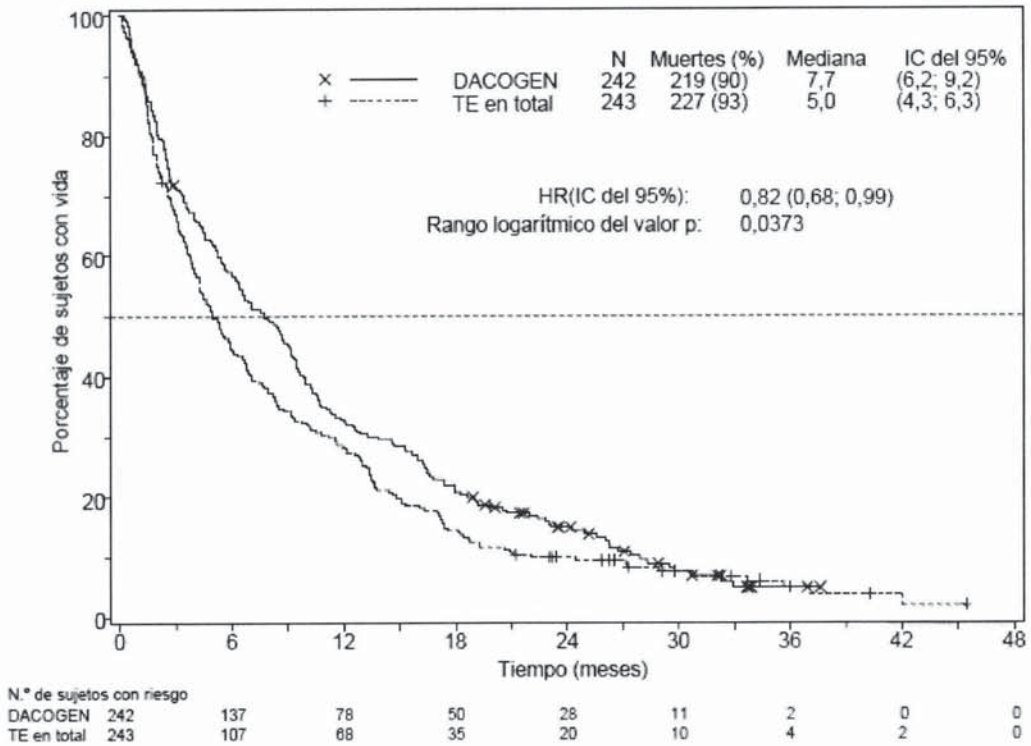
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA




En un análisis con un año adicional de datos de supervivencia madura, el efecto de DACOGEN® sobre la supervivencia global demostró una mejora clínicamente significativa comparado con el grupo de TE (7,7 meses versus 5,0 meses, respectivamente, TR = 0,82; IC del 95%: 0,68 - 0,99, valor p nominal =0,0373; Figura 2).

**Figura 2: Análisis de datos maduros de supervivencia global (población con intención de tratar)**

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA




En base al análisis inicial en la población con intención de tratar, una diferencia estadísticamente significativa en el índice de remisión completa (RC+RCp) fue alcanzada a favor de los sujetos en el grupo de DACOGEN®, 17,8% (43/242) comparado con el grupo de TE, 7,8% (19/243); diferencia de tratamiento 9,9% (IC del 95%: 4,07 - 15,83), p=0,0011. El tiempo promedio hasta la mejor respuesta y la duración promedio de la mejor respuesta en pacientes que lograron RC o RCp fueron de 4,3 meses y 8,3 meses, respectivamente. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor para los sujetos en el grupo de DACOGEN®, 3,7 meses (IC del 95%: 2,7 - 4,6) comparado con los sujetos en el grupo de TE, 2,1 meses (IC del 95%: 1,9 - 3,1); TR = 0,75; IC del 95%: 0,62 - 0,91, p = 0,0031. Estos resultados, así como otros parámetros, se muestran en la Tabla 3.

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

**Tabla 3: Otros criterios de valoración de eficacia para el estudio DACO-016 (población ITT)**

| *Resultados* | DACOGEN® n = 242 | TE (grupo combinado) n = 243 | Valor p |
|---|---|---|---|
| RC + RCp | 43 (17,8%) | 19 (7,8%) | 0,0011 |
| | OR = 2,5 (1,40 - 4,78) [b] | | |
| RC | 38 (15,7%) | 18 (7,4%) | - |
| SLE[a] | 3,5 (2,5 - 4,1) [b] | 2,1 (1,9 - 2,8) [b] | 0,0025 |
| | TR = 0,75 (0,62 - 0,90) [b] | | |
| SLP[a] | 3,7 (2,7 - 4,6) [b] | 2,1 (1,9 - 3,1) [b] | 0,0031 |
| | TR = 0,75 (0,62 - 0,91) [b] | | |

RC = remisión completa; RCp = remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas, SLE = supervivencia libre de evento, SLP = supervivencia libre de progresión, OR = cociente de probabilidades, TR = tasa de riesgo
- = No evaluable
[a] Informado como meses promedio
[b] Intervalo de confianza del 95%

Las tasas de supervivencia global y de remisión completa en subgrupos preespecificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [ECOG, por sus siglas en inglés], edad, tipo de LMA y recuento de blastos de médula ósea al inicio) fueron consistentes con los resultados para la población general del estudio.

El uso de DACOGEN® como terapia inicial fue también evaluado en un estudio Fase 2, abierto, de grupo único (DACO-017) en 55 sujetos de >60 años con LMA de acuerdo con la clasificación de la OMS. El criterio de valoración primario fue el índice de RC evaluado por una revisión de expertos independientes. El criterio de valoración secundario del estudio fue la supervivencia global. DACOGEN® fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora de 20 mg/m$^2$ una vez al día durante 5 días consecutivos repetida cada 4 semanas. En los análisis de ITT, se observó un índice de RC de 23,6% (IC del 95%: 13,2% a 37%) en 13/55 sujetos tratados con DACOGEN®. El tiempo promedio hasta la RC fue de 4,1 meses y la duración promedio de RC fue de 18,2 meses. La supervivencia global promedio en la población con intención de tratar fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7 - 11,5).

Pediátricos

Un estudio multicéntrico abierto de fase 1/2, de brazo único, evaluó la seguridad y la eficacia de DACOGEN® en la administración secuencial con citarabina en sujetos pediátricos de 1 mes a <18 años con LMA recidivante o refractaria. Un total de 17 sujetos se inscribieron y recibieron



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT
Página 32 de 118
IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 21

DACOGEN® 20 mg/m$^2$ en este estudio, de los cuales 9 sujetos recibieron citarabina 1 g/m$^2$ y 8 sujetos recibieron citarabina administrada a la dosis máxima tolerable de 2 g/m$^2$. Todos los sujetos interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio. Las razones para la interrupción del tratamiento incluyeron la progresión de la enfermedad (12 [70,6%] sujetos), los sujetos que se trasplantaron (3 [17,6%]), la decisión del investigador (1 [5,9%]) y "otros" (1 [5,9%]). No se observó actividad antileucémica clínicamente relevante con la combinación secuencial. Los eventos adversos informados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de DACOGEN® en adultos.

**Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos (PK) de la población de decitabina fueron agrupados a partir de 3 estudios clínicos [DACO-017 (n = 11), DACO-020 (n = 11) y DACO-016 (n = 23)] que utilizaron el régimen de 5 días (20 mg/m$^2$ x 1 hora x 5 días cada 4 semanas) y 1 estudio, DACO-018 (n = 12), que utilizó el régimen de 3 días (15 mg/m$^2$ x 3 horas cada 8 horas x 3 días cada 6 semanas) en pacientes con SMD y LMA. En el régimen de 5 días, la PK de decitabina fue evaluada el quinto día del primer ciclo de tratamiento. La dosis total por ciclo fue 100 mg/m$^2$. En el régimen de 3 días, la PK de decitabina fue evaluada después de la primera dosis de cada día de dosificación del primer ciclo de tratamiento. La dosis total por ciclo fue 135 mg/m$^2$.

**Distribución**

La farmacocinética de decitabina después de la administración intravenosa como una infusión de 1 hora (régimen de 5 días) o de 3 horas (régimen de 3 días) se describió a través de un modelo lineal de dos compartimentos, caracterizado por la rápida eliminación de la droga del compartimento central y por una distribución relativamente lenta del compartimento periférico. Para un paciente típico (70 kg de peso / 1,73 m$^2$ de área de superficie corporal) los parámetros de PK de decitabina se enumeran a continuación en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resumen de los análisis de PK de la población para un paciente típico (régimen de 5 días y 3 días)**

| | Régimen de 5 días | | Régimen de 3 días | |
|---|---|---|---|---|
| Parámetro | Valor esperado | IC del 95% | Valor esperado | IC del 95% |
| $C_{max}$ (ng/ml) | 107 | 88,5 – 129 | 42,3 | 35,2 – 50,6 |
| $AUC_{cum}$ (ng.h/ml) | 580 | 480 – 695 | 1161 | 972 – 1390 |
| $t_{1/2}$ (min) | 68,2 | 54,2 – 79,6 | 67,5 | 53,6 – 78,8 |
| $Vd_{ss}$ (l) | 116 | 84,1 – 153 | 49,6 | 34,9 – 65,5 |
| CL (l/h) | 298 | 249 – 359 | 201 | 168 – 241 |

AUC = área bajo la curva concentración plasmática-tiempo; CL= aclaramiento corporal total; $C_{max}$ = concentración máxima observada; $t_{1/2}$= vida media de eliminación terminal; $Vd_{ss}$= volumen medio de distribución en estado estacionario



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 7 de 21

Decitabina exhibe una PK lineal y después de la infusión intravenosa, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de la 0,5 hora. En base a un modelo de simulación, los parámetros de PK fueron independientes del tiempo (es decir, no cambió de ciclo a ciclo) y no se observó acumulación con este régimen de dosificación. La unión a la proteína plasmática de decitabina es insignificante (<1%). El $Vd_{ss}$ de decitabina es amplio en pacientes con cáncer lo que indica la distribución de la droga en los tejidos periféricos. No hay evidencia de dependencias de la edad, aclaramiento de creatinina, bilirrubina total o enfermedad.

**Metabolismo**

Intracelularmente, decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de fosfoquinasa dando lugar al trifosfato correspondiente, el cual es incorporado posteriormente por la ADN-polimerasa. En vista de los datos *in vitro* del metabolismo, los resultados de estudios de balance de masa en seres humanos indican que el sistema del citocromo P450 no está involucrado en el metabolismo de la decitabina. La ruta principal del metabolismo es probablemente a través de la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, riñón, epitelio intestinal y sangre. Los resultados del estudio de balance de masa en seres humanos mostraron que la decitabina inalterada en plasma representó aproximadamente el 2,4% de la radioactividad total en plasma. No se cree que los principales metabolitos circulantes sean farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina junto con el elevado aclaramiento corporal total y la baja excreción urinaria de droga inalterada en orina (~4% de la dosis) indican que la decitabina se metaboliza en un grado apreciable *in vivo.* Además, los datos *in vitro* muestran que la decitabina es un sustrato pobre de la P-gp.

**Eliminación**

El aclaramiento plasmático medio luego de la administración intravenosa en sujetos con cáncer fue >200 l/h con moderada variabilidad entre sujetos (Coeficiente de variación [CV] es aproximadamente 50%). La excreción de droga inalterada parece jugar un papel menor en la eliminación de la decitabina.

Los resultados del estudio de balance de masa con $^{14}C$-decitabina radioactiva en pacientes con cáncer mostraron que el 90% de la dosis administrada de decitabina (4% de droga inalterada) es excretada en la orina.

**Poblaciones especiales**

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de decitabina. La información sobre las poblaciones especiales se obtuvo de los datos farmacocinéticos de los 4 estudios mencionados anteriormente.

***Pacientes de edad avanzada***



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT



IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 21

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la PK de decitabina no es dependiente de la edad (rango estudiado 40 a 87 años; promedio de 70 años).

***Insuficiencia hepática***

La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados provenientes del estudio de balance de masa en seres humanos y los experimentos *in vitro* mencionados anteriormente indicaron que es poco probable que las enzimas CYP estén involucradas en el metabolismo de la decitabina. Además, los datos limitados de los análisis de PK poblacionales no indicaron dependencias significativas del parámetro de PK sobre la concentración de bilirrubina total a pesar del amplio rango de niveles totales de bilirrubina. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina se vea afectada en pacientes con función hepática deteriorada.

***Insuficiencia renal***

La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia renal. Los análisis de PK poblacionales sobre los datos limitados de decitabina no indicaron dependencias significativas del parámetro de PK sobre el aclaramiento de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina esté afectada en pacientes con función renal deteriorada.

***Otras poblaciones***

*Género*

Los análisis de PK poblacionales de decitabina no mostraron ninguna diferencia clínicamente relevante entre hombres y mujeres.

*Raza*

La mayoría de los pacientes estudiados fueron caucásicos. Sin embargo, los análisis de PK poblacionales de decitabina indicaron que la raza no tuvo efecto aparente sobre la exposición a decitabina.

**Información preclínica**

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con decitabina. Los datos de la bibliografía indican que decitabina tiene potencial carcinogénico. Los datos disponibles procedentes de estudios *in vitro* e *in vivo* aportan evidencia suficiente de que decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la bibliografía también indican que decitabina tiene efectos adversos sobre todos los aspectos del ciclo reproductor, incluyendo fertilidad, desarrollo embriofetal y desarrollo posnatal. Los estudios de toxicidad con dosis repetidas y ciclos múltiples en ratas y conejos mostraron que la toxicidad principal fue la mielosupresión, incluyendo efectos sobre la médula ósea, que fue reversible al suspender el tratamiento. Se observó también toxicidad gastrointestinal y, en los machos, atrofia testicular que no se corrigió en los períodos de recuperación previstos. La administración de decitabina a ratas neonatales/jóvenes mostró un perfil de toxicidad general similar al observado en



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 9 de 21

ratas de más edad. El desarrollo neuroconductual y la capacidad reproductiva no fueron afectados cuando ratas neonatales/ jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que indujeron la mielosupresión.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

DACOGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

### Posología

Hay 2 regímenes recomendados para la administración de DACOGEN®. Un régimen de dosificación de 5 días para el tratamiento de LMA, y un régimen de dosificación de 3 o 5 días para el tratamiento de SMD. Con cualquiera de los regímenes, se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, una respuesta puede tardar más de 4 ciclos en ser obtenida. En el estudio Fase 3 de LMA, la mediana de tiempo hasta la respuesta (remisión completa [RC] o RC con recuperación plaquetaria incompleta [RCp]) fue de 4,3 meses. En el SMD, la mediana de tiempo hasta la respuesta (RC+RP) en los estudios Fase 2 de SMD con un régimen de dosificación de 5 días, fue de 3,5 ciclos. En el estudio Fase 3 de SMD con el régimen de dosificación de 3 días, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente muestre respuesta, continúe beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, ausencia de progresión visible.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos), no han regresado a los niveles previos al tratamiento o si ocurre una progresión de la enfermedad (recuento de blastos periféricos en aumento o recuento de blastos en médula ósea empeorando), se puede considerar al paciente como no respondedor y se deberán considerar otras opciones terapéuticas alternativas a DACOGEN®.

No se recomienda de manera rutinaria medicación previa para la prevención de náuseas y vómitos, pero se puede administrar en caso de ser necesario.

***Régimen de tratamiento para leucemia mieloide aguda***

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® es administrado en una dosis de 20 mg/m$^2$ de área de superficie corporal por infusión intravenosa durante 1 hora, repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m$^2$ y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m$^2$. El ciclo debe ser repetido cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Es posible utilizar este régimen en pacientes ambulatorios.

***Régimen de tratamiento para síndromes mielodisplásicos***

*Régimen de tratamiento de 3 días de dosificación en SMD*

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® es administrado durante 3 días consecutivos en una dosis fija de 15 mg/m$^2$ de área de superficie corporal durante un periodo de 3 horas cada 8 horas (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se repite cada 6 semanas aproximadamente dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis diaria total no debe exceder 45 mg/m$^2$ y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 135 mg/m$^2$. Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

*Régimen de tratamiento de 5 días de dosificación en SMD*

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN® es administrado a una dosis de 20 mg/m$^2$ de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa durante 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m$^2$ y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m$^2$. El ciclo debe ser repetido cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Es posible utilizar este régimen en pacientes ambulatorios.

**Tratamiento de la mielosupresión y complicaciones asociadas**

La mielosupresión y los eventos adversos relacionados con la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son comunes tanto en pacientes tratados como no tratados con LMA y SMD. Las complicaciones de mielosupresión incluyen infecciones y hemorragia. El tratamiento puede modificarse en pacientes que experimenten mielosupresión y complicaciones asociadas como se describe a continuación:

**En LMA**

El tratamiento puede ser retrasado a juicio del médico tratante si el paciente experimenta complicaciones asociadas con mielosupresión, tales como las descriptas a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura ≥ 38,5 °C y recuento absoluto de neutrófilos <1000/µl)
- Infección viral activa, bacteriana o micótica (es decir, que requieren agentes antiinfecciosos intravenosos o cuidados de apoyo extensivo)
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas <25.000/ µl o cualquier hemorragia del sistema nervioso central)

El tratamiento con DACOGEN® puede ser reanudado una vez que estas condiciones hayan mejorado o hayan sido estabilizadas con el tratamiento adecuado (terapia antiinfecciosa, transfusiones o factores de crecimiento).



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT



IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 11 de 21

No se recomienda reducir la dosis.

**En SMD**

*Régimen de dosificación de 5 días*

No se recomienda la reducción de la dosis en este escenario clínico para optimizar el beneficio para el paciente, la dosis debe retrasarse de la siguiente manera:

- *Modificaciones del régimen de dosis en los primeros 3 ciclos*
  Durante los primeros ciclos de tratamiento, son frecuentes citopenias de Grado 3 y 4 y pueden no representar progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

  Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos <1000/µl), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento. Puede administrarse profilaxis antimicrobiana concomitante, según los lineamientos institucionales, hasta la recuperación de los granulocitos por encima de 500/µl. Los médicos clínicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o tratamiento de infecciones en pacientes con SMD.

  De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas <25.000/µl), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento con la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

- *Modificaciones en el régimen de dosis después del Ciclo 3*
  Se deberá retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento:

  – Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones no resueltas con una terapia antiinfecciosa adecuada, hemorragia no resuelta con un tratamiento adecuado).

  – Mielosupresión prolongada definida como una médula hipocelular (5% o menos de celularidad) sin evidencia de progresión de la enfermedad durante 6 semanas o más después del inicio de un curso de terapia.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos > 1.000/µl y plaquetas > 50.000/µl) requiere más de 8 semanas, el paciente debe discontinuar el tratamiento con el medicamento y debe ser evaluado por progresión de la enfermedad (mediante aspiración de médula ósea) dentro de 7 días después de finalizadas las 8 semanas. Para los pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan obteniendo beneficios de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de 8 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

*Régimen de dosificación de 3 días*

- *Modificaciones en el régimen de dosis en los primeros 3 Ciclos*

  Durante los primeros ciclos del tratamiento, las citopenias de Grado 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del Ciclo 3.

  Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio del paciente en el marco de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos <1000/µl), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con la dosis completa en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. Puede administrarse profilaxis antibacteriana concomitante, según los lineamientos institucionales, hasta la recuperación de los granulocitos hasta por encima de 500/µl. Los médicos clínicos deben también considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

  De igual manera, con el fin de optimizar el beneficio del paciente en el marco de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas <25.000/µl), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con la dosis completa en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar con la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos de hemorragia.

- *Modificaciones de la dosis después del Ciclo 3*

  Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos > 1000/µl y plaquetas > 50000/µl) de un ciclo de tratamiento previo con DACOGEN®, con citopenia(s) persistente considerada relacionada con la administración del medicamento, requiere más de 6 semanas, luego el siguiente ciclo de terapia con DACOGEN® se debe retrasar y reducir la dosis mediante el siguiente algoritmo. Todas las reducciones de dosis que se realicen deben permanecer en vigor mientras dure la quimioterapia; no debe haber escalamiento de dosis.

  – Recuperación que requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas – se debe retrasar la administración de DACOGEN® hasta 2 semanas y se debe reducir la dosis a 11 mg/m$^2$ cada 8 horas (33 mg/m$^2$/día, 99 mg/m$^2$/ciclo) al reiniciar la terapia.

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

- Recuperación que requiere más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas – se debe retrasar la administración de DACOGEN® 2 semanas más y la dosis debe ser reducida a 11 mg/m$^2$ cada 8 horas (33 mg/m$^2$/día, 99 mg/m$^2$/ciclo) al reiniciar la terapia, luego se debe mantener en los ciclos subsiguientes, según sea clínicamente indicado.

- Recuperación que requiere más de 10 semanas – Se debe discontinuar el tratamiento del paciente con el medicamento y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspiraciones de médula ósea) dentro de los 7 días siguientes a la finalización de las 10 semanas. Sin embargo, en pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan recibiendo beneficios de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de 10 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

**Poblaciones especiales**

***Pacientes pediátricos***

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con SMD.

No se recomienda el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA, ya que DACOGEN® no mostró efectividad en esta población de pacientes (Ver "Estudios clínicos, estudios clínicos en LMA").

***Insuficiencia hepática***

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente (ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacocinéticas").

***Insuficiencia renal***

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los datos de estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron necesidad de ajuste de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estos estudios (ver "Propiedades farmacocinéticas").

**Administración**

DACOGEN® se administra a través de infusión intravenosa. No se requiere un catéter venoso central. Para las instrucciones sobre reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver "Instrucciones para uso, manipulación y eliminación".

**<u>Instrucciones para uso, manipulación y eliminación</u>**

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Este medicamento es para uso por única vez. Se debe evitar el contacto de la piel con la solución y deben utilizarse guantes protectores. Se deben adoptar los procedimientos estándar para el manejo de agentes antineoplásicos. DACOGEN® se debe reconstituir asépticamente con 10 ml de agua estéril para inyección. Luego de la reconstitución, cada ml contiene aproximadamente 5,0 mg de decitabina a pH 6,7 a 7,3. Inmediatamente después de la reconstitución, la solución se debe diluir con solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección o dextrosa al 5% para inyección, hasta una concentración final del medicamento de 0,15 a 1,0 mg/ml. A menos que se utilice dentro de los 15 minutos siguientes a la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada usando líquidos de infusión fríos (2°C a 8°C) y almacenada a 2°C a 8°C hasta un máximo de 4 horas hasta la administración. La eliminación del producto no utilizado o material de descarte debe ser realizado según los requerimientos locales.

**Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. DACOGEN® no se debe infundir a través del mismo acceso/línea intravenosa con otros medicamentos.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a decitabina o a alguno de los excipientes (ver "Composición cualitativa y cuantitativa").
- Lactancia (ver "Embarazo, lactancia y fertilidad").

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Mielosupresión

La mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y hemorragias que se presentan en pacientes con SMD o LMA, pueden empeorar con el tratamiento con DACOGEN®. La mielosupresión causada por DACOGEN® es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según sea clínicamente indicado y previo a cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se puede interrumpir el tratamiento con DACOGEN®, reducir la dosis o instaurar medidas de apoyo según se describe en "Posología y modo de administración" y "Reacciones adversas".

### Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución durante la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia hepática o en

pacientes que desarrollan signos o síntomas de insuficiencia hepática. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca (ver "Posología y modo de administración" y "Propiedades Farmacocinéticas").

**Insuficiencia renal**
No se ha estudiado el uso de DACOGEN® en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución durante la administración de DACOGEN® a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 ml/min) y estos pacientes deben ser monitoreados de cerca (ver "Posología y modo de administración").

**Cardiopatía**
Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y, por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de DACOGEN® en estos pacientes.

**Interacciones**
No se han llevado a cabo estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con decitabina.

Existe el potencial de una interacción medicamentosa con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o metabolizados por enzimas implicadas en la inactivación de decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos medicamentos se combinan con DACOGEN®.

***Impacto sobre decitabina de medicamentos coadministrados***
No se espera que se produzcan interacciones medicamentosas metabólicas mediadas por CYP450 debido a que el metabolismo de decitabina no está mediado por este sistema sino por la desaminación oxidativa. El desplazamiento de decitabina de su unión a proteínas plasmáticas por medicamentos coadministrados es poco probable dado que la unión a las proteínas plasmáticas *in vitro* de decitabina es insignificante (< 1%). Los datos *in vitro* han indicado que decitabina es un sustrato pobre de la glicoproteína P (P-gp) y, por lo tanto, no es propensa a interaccionar con inhibidores de la P-gp.

***Impacto de decitabina sobre medicamentos coadministrados***
Debido a su baja unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (< 1%), es poco probable que decitabina desplace los medicamentos coadministrados de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios *in vitro* muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática terapéutica máxima observada ($C_{max}$). Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas metabólicas mediadas por CYP y es poco probable que interactúen con los agentes metabolizados a través de estas vías. Se ha demostrado que decitabina es un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp *in vitro*, y por lo tanto, no se espera que afecte a los



Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT
Página 42 de 118
IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 16 de 21

medicamentos co-administrados cuyo transporte está mediado por la P-gp (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

**Embarazo, lactancia y fertilidad**

***Embarazo***

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que empleen métodos anticonceptivos eficaces y eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con DACOGEN®. Se desconoce el período después del tratamiento con DACOGEN® donde es seguro quedar embarazada. No existen datos adecuados sobre el uso de DACOGEN® en mujeres embarazadas. Los estudios han demostrado que es teratogénico en ratas y ratones (ver "Información preclínica"). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. En base a los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, DACOGEN® no debe usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada sobre el peligro potencial para el feto.

*Uso en hombres:* Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento con DACOGEN®, y durante los 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver "Información preclínica").

***Fertilidad***

Se debe aconsejar a pacientes mujeres en edad fértil que busquen asesoramiento respecto a la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con DACOGEN®. Debido a la posibilidad de infertilidad como consecuencia del tratamiento con DACOGEN®, se debe aconsejar a los hombres que busquen asesoramiento sobre la conservación de esperma antes de cualquier el tratamiento.

***Lactancia***

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. DACOGEN® está contraindicado durante la lactancia; por lo tanto, si se necesita tratamiento con DACOGEN®, se debe interrumpir la lactancia (ver "Contraindicaciones").

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

No hay estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinarias con DACOGEN®. Se les debe informar a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseables, tales como anemia, durante el tratamiento. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir un automóvil u operar maquinarias.

## REACCIONES ADVERSAS

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

**Datos de estudios clínicos**

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de DACOGEN® con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con DACOGEN® no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de estudios clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser directamente comparados con los índices en los estudios clínicos de otros medicamentos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.
La reacción adversa más importante y que ocurre con mayor frecuencia en el régimen de 5 y 3 días, es la mielosupresión y los efectos que ocurren como consecuencia de la misma.

**Reacciones adversas**
La seguridad de DACOGEN® fue evaluada en 682 sujetos en los estudios clínicos de LMA y SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 e ID03-0180). En estos estudios clínicos, DACOGEN® se administró con el régimen de dosificación de 5 días o de 3 días. Las reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos se resumen a continuación en la Tabla 5. Las reacciones adversas se enumeran por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según: Muy frecuente (≥1/10), Frecuente (≥1/100 a <1/10) y Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5: Reacciones adversas identificadas con DACOGEN®**

| Clase de Sistema u Órgano | Frecuencia (todos los Grados) | Reacción Adversa | Frecuencia | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Todos los Grados[a] (%) | Grados 3-4[a] (%) |
| Infecciones e infestaciones | Muy frecuente | neumonía* | 20 | 17 |
| | | infección del tracto urinario* | 10 | 4 |
| | | otras infecciones (todas las infecciones virales, bacterianas, micóticas incluyendo fatales)*[,b] | 62 | 35 |
| | Frecuente | shock séptico* | 3 | 2 |
| | | sepsis* | 8 | 7 |
| | | sinusitis | 5 | 1 |
| Trastornos sanguíneos y linfáticos | Muy frecuente | neutropenia febril* | 29 | 27 |
| | | neutropenia* | 32 | 30 |
| | | trombocitopenia[c*] | 35 | 33 |
| | | anemia | 33 | 20 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | leucopenia | 14 | 12 |
| | Frecuente | pancitopenia* | 1 | 1 |
| Trastornos del sistema inmune | Frecuente | hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica[d] | 4 | <1 |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuente | dolor de cabeza | 20 | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Muy frecuente | epistaxis | 15 | 2 |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | diarrea | 31 | 2 |
| | | vómitos | 19 | 1 |
| | | estomatitis | 10 | 2 |
| | | náusea | 38 | 1 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuente | dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet) | <1 | <1 |
| Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración | Muy frecuente | pirexia | 40 | 6 |

[a]Peor Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Grado de Eventos Adversos
[b]Se excluye neumonía, infección del tracto urinario, sepsis, shock séptico y sinusitis
[c]Incluye, hemorragia asociada con trombocitopenia, incluyendo casos fatales
[d]Incluye los términos preferidos hipersensibilidad, hipersensibilidad medicamentosa, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide
*Incluye eventos con un resultado fatal

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

***Reacciones adversas hematológicas***

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentemente reportadas relacionadas con el tratamiento con DACOGEN® incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Las reacciones adversas graves relacionadas con infecciones tales como shock séptico, sepsis y neumonía fueron reportadas en pacientes que recibían DACOGEN®.

Las reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias tales como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el contexto de trombocitopenia grave, fueron reportadas en pacientes que recibían DACOGEN®.

Farm. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Las reacciones adversas hematológicas deben ser tratadas mediante monitoreo de rutina de recuento sanguíneo completo y tratamiento de apoyo según se requiera. Los tratamientos de apoyo incluyen, administración de antibióticos profilácticos y/o soporte de factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) para neutropenia y transfusiones para anemia o trombocitopenia de acuerdo con los lineamientos institucionales. Para consultar las situaciones en las que debe retrasarse la administración de decitabina, ver "Posología y modo de administración".

***Datos posteriores a la comercialización***

Junto con las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia posterior a la comercialización. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia confiablemente o establecer una relación causal con la exposición a la droga. En la tabla, las frecuencias son provistas de acuerdo a la siguiente convención:

| | |
|---|---|
| Muy Frecuente | ≥ 1/10 |
| Frecuente | ≥ 1/100 and < 1/10 |
| Poco Frecuente | ≥ 1/ 1000 and < 1/100 |
| Raro | ≥ 1/10000 and < 1/1000 |
| Muy Raro | < 1/10000, including isolated reports. |

**Tabla 6: Reacciones Adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con DACOGEN®**

| **Clasificación por órganos y sistemas** Reacción Adversa | **Categoría de Frecuencia estimada según la Tasa de Reportes Espontáneos** | **Categoría de Frecuencia estimada según los Ensayos Clínicos con DACOGEN®** |
|---|---|---|
| **Trastornos cardíacos** | | |
| Cardiomiopatía (incluyendo una fracción de eyección disminuida) | Muy Raro | Poco frecuente |
| **Trastornos Hepatobiliares** | | |
| Función Hepática Anormal | Muy Raro | Muy frecuente |
| Hiperbilirrubinemia | Muy Raro | Muy frecuente |
| **Trastornos del metabolismo y nutrición** | | |
| Hiperglucemia | Muy Raro | Muy frecuente |

## SOBREDOSIFICACIÓN

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



IF-2019-96365542-APN-DGA#ANMAT
Página 46 de 118
IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

Página 20 de 21

No existe experiencia directa de sobredosis en humanos y no existe un antídoto específico. Sin embargo, los datos de la literatura publicada, procedentes de los primeros estudios clínicos a dosis 20 veces superiores a las dosis terapéuticas actuales reportaron un aumento de la mielosupresión incluyendo trombocitopenia y neutropenia prolongadas. Es probable que la toxicidad se manifieste en forma de exacerbaciones de las reacciones adversas, principalmente la mielosupresión (ver "Reacciones adversas"). El tratamiento para la sobredosis deben ser medidas de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## PRESENTACIÓN

DACOGEN® (decitabina) Inyectable se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura entre 15°C y 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holanda.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Bajo Licencia de MGI Pharma, INC.
Mendoza 1259 –C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado Nº: 54.054
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

**Centro de Atención al Cliente**
**Por correo electrónico:** infojanssen@janar.jnj.com
**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca Registrada

Farm. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

**Fecha de última revisión**:

Specialist: CPB
MAF revision: MPG
QC: BDM
HA approval date:
AR_DECI_powINJ_PI_CCDS Jun-19_V2.0_es

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2020-02510986-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Enero de 2020

**Referencia:** EX-2019-95592849- JANSSEN - Prospectos - Certificado N54054

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 09:42:27 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 09:42:29 -03:00

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054

janssen | Johnson & Johnson

**PROYECTO DE ROTULO**
**Envase secundario**

---

**DACOGEN®**
**DECITABINA 50 mg**
**Polvo liofilizado para infusión intravenosa**

Vía intravenosa
Industria Holandesa

Venta Bajo Receta Archivada

**COMPOSICIÓN**
Cada frasco de 20 ml de uso único contiene 50 mg de decitabina. Después de la reconstitución aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección, cada ml de la solución concentrada para infusión contiene 5 mg de decitabina.
Excipientes: fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio.

1 frasco ampolla

Almacenar a temperatura entre 15°C y 25°C. **Solución reconstituida:** A menos que se utilice dentro de los 15 minutos siguientes a la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada usando líquidos de infusión fríos (2°C a 8°C) y almacenada a 2°C a 8°C hasta un máximo de 4 horas hasta la administración. La eliminación del producto no utilizado o material de descarte debe ser realizado según los requerimientos locales.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holanda.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Bajo Licencia de MGI Pharma, INC.
Mendoza 1259 –C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado Nº: 54.054
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

® Marca Registrada

HA approval date:

AR_DECI_powINJ_PI_CCDS Jun-19_V2.0_es

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2020-02511138-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 13 de Enero de 2020

**Referencia:** EX-2019-95592849- JANSSEN - Rotulos - Certificado N54054

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 09:42:26 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.13 09:42:26 -03:00