



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1625

BUENOS AIRES, 02 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013060-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

57  
Que por las presentes actuaciones la firma MGI PHARMA INC., representada por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES 50mg, 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

As



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1625

Que a fojas 338 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, aprobada por Certificado Nº 54.054 y Disposición Nº 5213/07, propiedad de la firma MGI PHARMA INC., representada por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 248 a 337.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5213/07 los prospectos autorizados por las fojas 248 a 277 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1625

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.054 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013060-10-0

DISPOSICION N° 1625

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**1625**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.054 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MGI PHARMA INC., representada por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES 50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5213/07.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-013173-07-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 5213/07.-	Prospectos de fs. 248 a 337, corresponde desglosar de fs. 248 a 277.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MGI PHARMA INC., representada por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.054 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **02 MAR 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-013060-10-0

DISPOSICIÓN N° **1625**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROSPECTO****DACOGEN®****DECITABINA**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta

Archivada

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado estéril contiene:

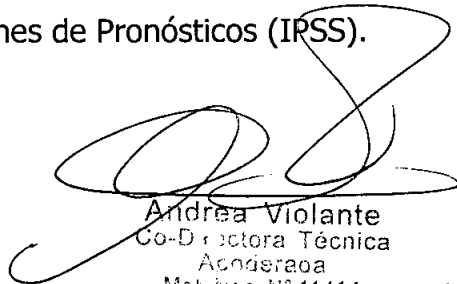
Decitabina	50 mg
Fosfato monobásico de potasio	68 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Agente Antineoplásico.

**INDICACIONES**

Dacogen está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) que incluyen todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos (FAB) de MDS *de novo* y secundarios previamente tratados o no tratados (anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica) y grupos intermedio-1, intermedio-2, y de alto riesgo del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS).

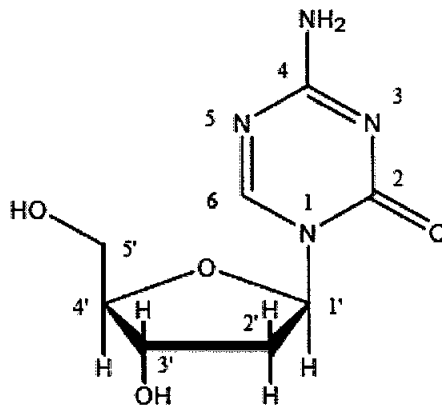


Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acondroa  
Mat. Nac. N° 11414



## **DESCRIPCIÓN**

Dacogen™ (decitabina) Inyectable contiene decitabina (5-aza-2'-deoxicidina), un análogo del nucleósido natural 2'-deoxicidina. Decitabina es un polvo fino, blanco a casi blanco con la fórmula molecular  $C_8H_{12}N_4O_4$  y un peso molecular de 228,21. Su nombre químico es 4-amino-1-(2- desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-1,3,5-triazin-2(1*H*)-ona y tiene la siguiente fórmula estructural:



Decitabina es ligeramente soluble en etanol/agua (50/50), metanol/agua (50/50) y metanol; escasamente soluble en agua y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

Dacogen™ (decitabina) Inyectable es un polvo liofilizado estéril blanco a casi blanco provisto en un frasco ampolla de vidrio incoloro transparente. Cada frasco ampolla de vidrio de dosis única de 20 ml contiene 50 mg de decitabina, 68 mg de fosfato monobásico de potasio (dihidrógenofosfato de potasio) y 11,6 mg de una solución de hidróxido de sodio.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Se cree que decitabina ejerce sus efectos antineoplásicos después de la fosforilación e incorporación directa al ADN e inhibición de la metiltransferasa

Andrea Vigilante 2  
 C. de Especialización Técnica  
 Parada  
 Lic. N° 11414

1625



del ADN, que causa la hipometilación del ADN y la diferenciación celular o apoptosis. Decitabina inhibe la metilación del ADN *in vitro*, que se logra con concentraciones que no causan una supresión importante de la síntesis del ADN. La hipometilación inducida por decitabina en células neoplásicas puede restaurar la función normal a los genes que son críticos para el control de la diferenciación y proliferación celular. En células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de decitabina también se puede atribuir a la formación de aductos covalentes entre la metiltransferasa del ADN y la decitabina incorporada en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la decitabina.

#### Estudio en fase 2 (DACO-020): Régimen de Dosificación de 5 días

Un estudio abierto, de un brazo, multicéntrico (DACO-20) se realizó para evaluar la eficacia de DACOGEN en pacientes con MDS con alguno de los subtipos FAB. En este estudio, 99 pacientes con IPSS Intermedio-1, Intermedio-2, o con pronóstico de alto riesgo, recibieron DACOGEN por el régimen de dosificación de 5 días de 20 mg/m<sup>2</sup>, infusión i.v. durante 1 hora diaria, en los días 1 a 5 durante 4 semanas (1 ciclo). Los resultados fueron consistentes con los resultados de la fase 3 del estudio y se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de DACOGEN en fase 2 del Estudio DACO-020

<u>Parámetros</u>	<u>DACOGEN (N=99)</u>
Tasa de Respuesta Global (CR+mCR+PR)	33(33%)
Remisión Completa (CR)	17(17%)
Remisión Completa de Médula(mCR)	16(16%)
Tasa de Mejora Global (CR+mCR+PR+HI)	51(52%)

CR=remisión completa; mCR=remisión completa de médula;

PR=remisión parcial; HI= mejora hematológica;

Fuente: DACO-020 CSR

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414





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

Un estudio controlado aleatorizado abierto multicéntrico (D-0007), evaluó DACOGEN en 170 sujetos con MDS reuniendo los criterios de clasificación FAB y de alto riesgo de IPSS, puntuaciones de pronóstico intermedio-2 e intermedio-1. DACOGEN fue administrado en el Régimen de Dosificación de 3 días de 15 mg/m<sup>2</sup>, por infusión intravenosa continua por más de 3 horas, repetida cada 8 horas durante 3 días consecutivos de cada ciclo de 6 semanas.

En el estudio clínico Fase 3, se observaron en todos los subgrupos de IPSS remisión completa (CR) y remisión parcial (PR). Un mayor efecto benéfico fue evidente en los subgrupos de pacientes clasificado como Int-2 y alto riesgo, véase tabla 4

Tabla 4: Eficacia por IPSS Subgrupo en el Estudio D-0007

IPSS Subgrupo	DACOGEN		Terapia de apoyo	
	Tasa de Respuesta Global (CR + PR)	Tiempo Medio (días) a AML o Muerte	Tasa de Respuesta Global (CR + PR)	Tiempo Medio (días) a AML o Muerte
Todo losl 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

AML=leucemia mieloide aguda; CR= remisión completa; IPSS= Sistema Internacional de puntuaciones de pronóstico; Int-2= Intermedio-2; PR= remisión parcial

Fuente: D-0007 CSR

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



### Propiedades Farmacocinéticas

No existe información disponible sobre la farmacocinética de decitabina con la dosis indicada de 15 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes con tumores sólidos avanzados recibieron una infusión de 72 horas de decitabina de 20 a 30 mg/m<sup>2</sup>/día.

La farmacocinética de decitabina se caracterizó mediante una disposición bifásica. El *clearance* total del organismo (media ± SD) fue de 124 ± 19 L/hr/m<sup>2</sup>, la vida media de eliminación de fase terminal fue de 0,51 ± 0,31 hr. La unión a las proteínas plasmáticas de decitabina es insignificante (<1%).

No se conoce la vía de eliminación exacta y el destino metabólico de decitabina en los seres humanos. Una de las vías de eliminación de decitabina parece ser la desaminación por la citidina desaminasa hallada principalmente en el hígado pero también en granulocitos, epitelio intestinal y sangre entera. Los Parámetros Farmacocinéticos (PK) fueron evaluados en pacientes con MDS o AML; 11 pacientes recibieron 20 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 1 hora por vía intravenosa (régimen de 5 días). Catorce pacientes recibieron 15 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas (régimen de 3 días). Los parámetros Farmacocinéticos se muestran a continuación en la tabla 5. La variabilidad entre sujetos en C<sub>max</sub> (Clearance máximo) y AUC (área bajo la curva; i.e. biodisponibilidad) fueron de moderadas a altas. Los perfiles de Concentración plasmática en función del tiempo después de la interrupción de la infusión, mostró una disminución exponencial bifásica. Hubo diferencias en el CL (clearance) y Vd (volumen de distribución) entre los regímenes de tratamiento. A dosis repetidas no hubo acumulación sistémica de Decitabina o algún cambio en los parámetros farmacocinéticos. La unión a proteínas plasmáticas de Decitabine es insignificante (<1%).

Tabla 5: **Parametros Farmacocinéticos en Pacientes con MDS o AML Usando regímenes de DACOGEN de 5 Días o 3 Días.**

Dosis	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC (ng.h/mL)	T1/2 (h)	CL (L/h/m <sup>2</sup> )	Vd (L/m) <sup>2</sup>
5-Días: 20 mg/m <sup>2</sup>	147	0.85	115	0.54	210	89.7

AS

5  
Andrea Violante  
C. de Especialista Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



1-hr infusión						
3-Días:						
15 mg/m <sup>2</sup>	73.8	2.49	163	0.62	125	71.8
3-hr.infusión						

Nota: los valores que se presentan son los valores medios; los valores del 5<sup>to</sup> día (DACO-020) se determinan a partir de muestras tomadas el día 5 del ciclo 1, los valores del 3er día (DACO-018) se determina a partir de muestras tomadas el día 1 del ciclo 1.

AUC= área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo; CL= clearance corporal total; C<sub>max</sub>= concentración máxima observada; T<sub>max</sub>= tiempo de concentración máxima observada; T1/2= tiempo de vida media; Vd= volumen de distribución medio

Fuente: DACO-018 y DACO-020 reportes de parámetros farmacocinéticos.

### Poblaciones Especiales

No se han estudiado los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, edad o raza en la farmacocinética de decitabina.

### Interacciones Droga-Droga

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con decitabina. Los estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que decitabina es poco probable que inhiba o induzca las enzimas del citocromo P450. Los estudios de metabolismo *in Vitro* han sugerido que decitabina no es un sustrato para las enzimas del citocromo P450 del hígado humano. Como la unión a las proteínas plasmáticas de decitabina es insignificante (<1%), no se esperan interacciones debido al desplazamiento de drogas más altamente unidas a las proteínas plasmáticas.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

#### Ensayo Fase 3

Un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico y controlado evaluó a 170 pacientes adultos con síndromes de mielodisplasia (MDS) que cumplieran con los criterios de clasificación Franceses-Americanos-Británicos (FAB) y las puntuaciones de pronósticos de Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto Riesgo, del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS). Se randomizaron ochenta y nueve pacientes a la terapia con Dacogen más una

AS

Andrea Viorante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



terapia de apoyo (sólo 83 recibieron Dacogen), y 81 a la terapia de apoyo (SC) sola. No estaba previsto incluir a pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (AML). De los 170 pacientes incluidos en el estudio, la revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 12 pacientes (9 en el grupo tratado con Dacogen y tres en el grupo tratado con SC) recibieron el diagnóstico de AML en la admisión. La demografía basal y otras características de los pacientes en la población con Intención de Tratar (ITT) fueron similares entre ambos grupos, según se muestra en la **Tabla 1**.

**Tabla 1 - Demografía Basal y Otras Características de Pacientes (ITT)**

Demografía u otras Características de Pacientes	Dacogen N = 89	Terapia de Apoyo N = 81
<b>Edad (años)</b> Media ( $\pm$ SD) Promedio (IQR) (Rango: min.-máx.)	69 $\pm$ 10 70 (65-76) (31-85)	67 $\pm$ 10 70 (62-74) (30-82)
<b>Sexo n(%)</b> Masculino Femenino	59 (66) 30 (34)	57 (70) 24 (30)
<b>Raza n(%)</b> Blanca Negra Otra	83 (93) 4 (4) 2 (2)	76 (94) 2 (2) 3 (4)
<b>Semanas desde el Diagnóstico de MDS</b> Media ( $\pm$ SD) Promedio (IQR) (Rango: min.-máx.)	86 $\pm$ 131 29 (10-87) (2-667)	77 $\pm$ 119 35 (7-98) (2-865)
<b>Terapia Previa para MDS n(%)</b>		
Sí	27 (30)	19 (23)
No	62 (70)	62 (77)
<b>Estado de Transfusión de RBC n(%)</b>		
Independiente	23 (26)	27 (33)
Dependiente	66 (74)	54 (67)
<b>Estado de Transfusión de Plaquetas n(%)</b>		
Independiente	69 (78)	62 (77)
Dependiente	20 (22)	19 (23)
<b>Clasificación IPSS n(%)</b>		
Intermedio-1	28 (31)	24 (30)
Intermedio-2	38 (43)	36 (44)
Alto Riesgo	23 (26)	21 (26)

7  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



Clasificación FAB n (%)		
RA	12 (13)	12 (15)
RARS	7 (8)	4 (5)
RAEB	47 (53)	43 (53)
RAEB-t	17 (19)	14 (17)
CMML	6 (7)	8 (10)

Los pacientes randomizados al grupo tratado con Dacogen recibieron Dacogen por infusión intravenosa a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> durante un período de 3 horas, cada 8 horas, por 3 días consecutivos. Este ciclo se repitió cada 6 semanas, dependiendo de la respuesta clínica y toxicidad del paciente. La terapia de apoyo consistió en transfusiones de sangre y de productos sanguíneos, antibióticos profilácticos, y factores de crecimiento hematopoyéticos. Los puntos finales co-primarios del estudio fueron el porcentaje de respuesta general (respuesta completa + respuesta parcial) y el tiempo hasta AML o muerte. Las respuestas se clasificaron empleando los criterios del Grupo Internacional de Trabajo MDS (IWG); se requirió que los pacientes sean independientes a la transfusión de RBC y plaquetas durante el tiempo de respuesta. Los criterios de respuesta se proporcionan en la **Tabla 2**:

**Tabla 2 - Criterios de Respuesta para el Ensayo Fase 3 \***

<b>Respuesta Completa (CR)</b> ≥ 8 semanas	<b>Médula Ósea</b>	<b>Sobre aspirados repetidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5% mieloblastos</li> <li>• Sin cambios displásicos</li> </ul>
	<b>Sangre Periférica</b>	<b>En todas las muestras durante la respuesta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hgb &gt; 11 g/dL (sin transfusiones ni eritropoyetina)</li> <li>• ANC ≥ 1500/μL (sin factor de crecimiento)</li> <li>• Plaquetas ≥ 100.000/μL (sin agente trombopoyético)</li> <li>• Sin blastos y sin displasia</li> </ul>

*JA*

*Andrea Vilante*  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



<b>Respuesta Parcial (PR)</b> ≥ 8 semanas	<b>Médula Ósea</b>	<b>Sobre aspirados repetidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50% de disminución en los blastos sobre los valores previos al tratamiento</li> <li>○</li> <li>• Mejoría hacia una clasificación MDS FAB menos avanzada</li> </ul>
	<b>Sangre Periférica</b>	<b>Igual que para CR</b>

\* Cheson BD, Bennett JM, et al. Report of an International Working Group to Standardize Response Criteria for MDS. *Blood*. 2000; 96:3671-3674.

El porcentaje de respuesta general (CR+PR) en la población ITT fue del 17% en pacientes tratados con Dacogen y del 0% en el grupo tratado con SC ( $p < 0,001$ ). (**Ver Tabla 3**) El porcentaje de respuesta general fue del 21% (12/56) en pacientes tratados con Dacogen considerados evaluables para la respuesta (es decir, aquellos pacientes con MDS confirmada patológicamente en la admisión que recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento. La duración media de respuesta (rango) para los pacientes que respondieron a Dacogen fue de 288 días (116-388) y el tiempo medio para la respuesta (rango) fue de 93 días (55-272). Todos menos uno de los pacientes tratados con Dacogen que respondieron lo hicieron en el cuarto ciclo. Se observó beneficios en un 13% adicional de los pacientes tratados con Dacogen que habían tenido mejoría hematológica, definida como una respuesta menor a la PR de duración de al menos 8 semanas, en comparación con el 7% de los pacientes tratados con SC. El tratamiento con Dacogen no demoró en forma significativa el tiempo promedio hasta AML o muerte versus la terapia de apoyo.

**Tabla 3 - Análisis de Respuesta (ITT)**

Parámetro	Dacogen N = 89	Terapia de Apoyo N = 81
<b>Porcentaje de Respuesta General (CR + PR) <sup>†</sup></b>	<b>15 (17%)**</b>	<b>0 (0%)</b>
Respuesta completa (CR)	8 (9%)	0 (0%)
Respuesta parcial (PR)	7 (8%)	0 (0%)
<b>Duración de la Respuesta</b>		

Andrea Violante <sup>9</sup>  
 Co-Directora Técnica  
 Aponerada  
 Mat. Nac. N° 11414



Tiempo medio hasta la respuesta (CR + PR)	93 (55-272)	NA
Días (Rango)	288 (116-388)	NA
Duración media hasta la respuesta (CR + PR)		
Días (Rango)		

\*\* valor  $p < 0,001$  del Ensayo Exacto de Fisher bilateral que compara a Dacogen vs. la terapia de apoyo.

† en el modelo del punto final co-primario, se necesita un valor  $p \leq 0,024$  para lograr significancia estadística.

Todos los pacientes con una CR o PR fueron independientes a las transfusiones de RBC y plaquetas en ausencia de factores de crecimiento.

Ocurrieron respuestas en pacientes con un diagnóstico basal adjudicado de AML.

### **Estudios Fase 2**

Se condujeron dos estudios abiertos, de grupo único y multicéntricos adicionales en Europa para evaluar la seguridad y eficacia de Dacogen en pacientes con MDS con cualquiera de los subtipos FAB. Dacogen se infundió por vía intravenosa con una dosis de  $15 \text{ mg/m}^2$  durante un período de 4 horas, cada 8 horas, en los días 1, 2 y 3 de la semana 1 cada 6 semanas (1 ciclo). Los resultados de los estudios fase 2 fueron consistentes con los resultados del ensayo Fase 3 con porcentajes generales de respuesta del 26% (N=66) y 24% (N=98).

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Hay 2 regímenes recomendados para la administración de DACOGEN:  $15 \text{ mg/m}^2$  administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días o bien  $20 \text{ mg/m}^2$  en infusión endovenosa de 1 hs por día por 5 días. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar. Con cualquiera de los regímenes se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, una remisión parcial o completa puede tardar más de 4 ciclos en ser obtenida. En

10

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoyadora  
 Mat. Nac. N° 11414



el régimen de dosificación de 5 días, en estudios Fase 2, el tiempo medio de respuesta fue de 3,5 ciclos. En el régimen de dosificación de 3 días, en estudio Fase 3, el tiempo medio de respuesta (Remisión Completa y Parcial) acorde al criterio del Grupo Internacional de Trabajo (IWG 2000), que incluye la independencia de transfusión fue de 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente sigue beneficiándose, obteniendo estabilidad de la enfermedad o ausencia de progresión de la misma..

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (e.j. recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos [RAN]), no han regresado a los niveles del pre-tratamiento o si ocurre una progresión de la enfermedad (conteo de blastos periféricos están aumentando o conteo de blastos en médula osea están empeorando) puede considerarse que el paciente no responde y otras opciones terapéuticas al DACOGEN deben ser consideradas.

### **Régimen de dosificación de 5 días de Tratamiento**

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN es administrado en una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por infusión intravenosa en 1 hora repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (p.e. un total de 5 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe exceder los 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m<sup>2</sup>. Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Este régimen es apropiado para ser llevado de manera ambulatoria.

### **Régimen de dosificación de 3 días de Tratamiento**

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN es administrado en una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días consecutivos (p.e. un total de 9 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe

11

Andrea Molante  
Co-Directora Técnica  
Apurícano  
Mat. Nac. N° 11414



exceder los 45 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m<sup>2</sup>. Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

### **Manejo de Mielosupresión de grado 3-4 en los primeros 3 ciclos de tratamiento en los regímenes de 3 y 5 días**

Durante los primeros ciclos de tratamiento, los grados 3-4 de citopenias son comunes y pueden no representar progresión de MDS. Las citopenias pretratamiento no mejoran hasta después del 3<sup>er</sup> ciclo.

En los 3 primeros ciclos, para optimizar los beneficios para el paciente en el contexto de la neutropenia y trombocitopenia moderada, todos los esfuerzos deben hacerse para mantener el tratamiento de dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento.

Concomitantemente puede ser administrada una profilaxis antimicrobiana según los lineamientos institucionales hasta la recuperación de los granulocitos. Los médicos 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 MDS.

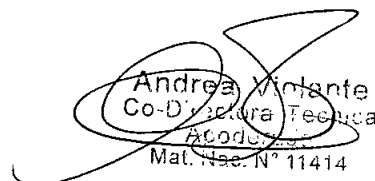
Considerar la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de sangrado.

### **Manejo de Mielosupresión de grado 3-4 mas allá de los primeros 3 ciclos de tratamiento.**

#### **Modificaciones en el régimen de dosis después del 3<sup>er</sup> ciclo en el régimen de 5 días**

La reducción de dosis no es recomendada en este contexto clínico para optimizar beneficios para el paciente. La dosis debe espaciarse en el caso de que apareciera un efecto tóxico posiblemente relacionado con el tratamiento:

- Grado 3-4 toxicidades no mielosupresoras



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acoduc  
Mat. Nac. N° 11414



- Severa mielosupresión asociada a complicaciones (infecciones no resueltas con una terapia antiinfecciosa adecuada, sangrado no resuelto con un tratamiento adecuado)
- Prolongada mielosupresión definida como un trasplante de médula Hipocelular (5% o menos de células) sin evidencia de progresión de la enfermedad por 6 semanas o mas después del inicio de la terapia.

Si la recuperación (RAN > 1.000/ $\mu$ L y plaquetas > 50.000/ $\mu$ L) requiere más de 8 semanas,

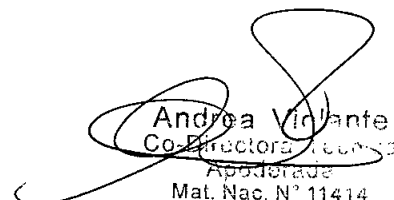
El paciente debe interrumpir el tratamiento de la droga y evaluarse la progresión de la enfermedad (por aspirado de médula ósea) con plazo de 7 días después de las 8 semanas. Para los pacientes que han sido tratados al menos durante 6 ciclos, y que siguen para obtener beneficios de la terapia, una demora prolongada mas allá de las 8 semanas se permite en ausencia de progresión, a discreción del médico.

### **Modificación de la dosis después de 3 ciclos para el régimen de 3 días**

Si la recuperación hematológica (RAN > 1.000/ $\mu$ L y plaquetas > 50.000/ $\mu$ L) en un ciclo de tratamiento previo con DACOGEN, con citopenia(s) persistente que se considera relacionado con la administración de la droga requiere más de 6 semanas, entonces el próximo ciclo de tratamiento con DACOGEN se debe retrasar y reducir la dosis mediante el siguiente algoritmo.

Todas las reducciones de dosis que se presentan deben permanecer en vigor mientras dure la quimioterapia; no debe haber escalada de dosis.

- Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas – se debe retrasar la administración de Dacogen durante hasta 2 semanas y la

  
 Andrea Virante  
 Co-Directora  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



dosis se debe reducir en forma transitoria a 11 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas (33 mg/m<sup>2</sup>/día, 99 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) al recomenzar la terapia.

- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas, la dosis de Dacogen se debe demorar hasta 2 semanas más y debe ser reducida a 11 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas (33 mg/m<sup>2</sup>/día, 99 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) al reiniciar la terapia, se debe mantener en los ciclos subsiguientes según sea clínicamente indicado.
- Recuperación que requiere más de 10 semanas - Se debe interrumpir el tratamiento del paciente y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en los 7 días posteriores al final de 10 semanas. Sin embargo en pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan para obtener beneficios de la terapia, una demora prolongada mas allá de 10 semanas se puede permitir, en ausencia de progresión y a discreción del médico.

Si se presentan algunas de las siguientes toxicidades no hematológicas, no se debe reiniciar el tratamiento con Dacogen hasta que la toxicidad haya sido resuelta: 1) creatinina sérica  $\geq$  2 mg/dL; 2) SGPT, Alanin aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total  $\geq$  2 veces ULN; y 3) infección viral o bacteriana activa o no controlada.

### **Uso en Pacientes Geriátricos**

Por lo general se administró a los pacientes geriátricos con el mismo nivel de dosis que los pacientes adultos más jóvenes. Los ajustes de la dosis por toxicidad se deben llevar a cabo según lo especificado para la población general.

### **Preparación de Dacogen**

Dacogen es una droga citotóxica y, como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipula y prepara Dacogen. Por favor referirse a la sección *Manipulación y Eliminación*. Dacogen se debe reconstituir en forma aséptica con 10 mL de Agua Estéril para Inyectables (USP); después de la reconstitución, cada mL contiene aproximadamente 5,0 mg de decitabina a pH 6,7-7,3. Inmediatamente

AS

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apod. N.º 11414  
Mat. Nac. N.º 11414



después de la reconstitución, la solución se debe diluir con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyectables; Solución Dextrosada al 5% para Inyectables o Solución Ringer Lactato para Inyectables con una concentración final de la droga de 0,1 – 1,0 mg/mL. Salvo que se use dentro de los 15 minutos de la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada usando líquidos fríos de infusión (2°C - 8°C) y almacenar a 2°C - 8°C (36°F - 46°F) durante hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

### **CONTRAINDICACIONES**

Dacogen está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la decitabina.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Embarazo – Efectos teratogénicos:**

Dacogen puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. La toxicidad de desarrollo de decitabina se examinó en ratones expuestos a inyecciones IP (intraperitoneales) únicas (0, 0,9 y 3,0 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 2% y 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días de gestación 8, 9, 10 u 11. No se observó toxicidad materna pero se observó una disminución en la sobrevivencia fetal después del tratamiento con 3 mg/m<sup>2</sup> y una disminución del peso fetal con ambas dosis. La dosis de 3 mg/m<sup>2</sup> obtuvo defectos fetales característicos para cada día de tratamiento, incluyendo costillas supernumerarias (con ambas dosis), vértebras y costillas fusionadas, fisura del paladar, defectos vertebrales, defectos en sus patas traseras y defectos digitales en sus patas delanteras y traseras. En las ratas administradas con una única inyección IP de 2,4, 3,6 o 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) en los días de gestación 9-12, no se observó toxicidad materna. No se observaron fetos vivos en ninguna dosis cuando se inyectó decitabina en el día 9 de gestación. Se observó una disminución significativa en la sobrevivencia fetal y peso fetal reducido con dosis

15

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414



mayores a  $3,6 \text{ mg/m}^2$  cuando se administró decitabina en el día 10 de gestación. Se observó un aumento de anomalías vertebrales y de costillas en todas las dosis, y se observó una inducción de exoftalmia, exencefalia, y fisura del paladar con la dosis de  $6,0 \text{ mg/m}^2$ . Se observó una incidencia mayor de defectos en los dedos anteriores con dosis mayores a  $3,6 \text{ mg/m}^2$ . Se observó una reducción en el tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con  $6,0 \text{ mg/m}^2$ .

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan Dacogen. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Dacogen. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto.

### **Uso en Hombres**

Se debe aconsejar a los hombres que no procreen mientras reciban tratamiento con Dacogen, y durante los dos meses posteriores al tratamiento. (Ver *PRECAUCIONES: Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad* para el análisis de los efectos previos a la relación sexual de la exposición a la decitabina en la fertilidad masculina y la viabilidad embrionica)

### **PRECAUCIONES**

#### **Generales**

El tratamiento con Dacogen está asociado con neutropenia y trombocitopenia. Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según sea necesario para controlar la respuesta y toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo de dosificación. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosificación para los ciclos subsiguientes se debe ajustar según se describe en *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*. Los médicos clínicos deben considerar la necesidad de instauración temprana de factores de crecimiento y/ o agentes antimicrobianos para la prevención o tratamiento de infecciones en pacientes

16  
Andrea Viñal  
Co-Directora Técnica  
República  
Mat. Nac. N° 11414



con MDS. Puede aparecer con mayor frecuencia mielosupresión y empeoramiento de la neutropenia en el primer o segundo ciclo de tratamiento, y no necesariamente indica una progresión de MDS subyacente.

No existen datos sobre el uso de Dacogen en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, se debe usar Dacogen con precaución en estos pacientes. Si bien el metabolismo es extensivo, el sistema del citocromo P450 no parece estar involucrado. En los ensayos clínicos, no se administró Dacogen a pacientes con creatinina sérica  $> 2,0$  mg/dL, transaminasas mayores a 2 veces el valor normal, o bilirrubina sérica  $> 1,5$  mg/dL.

### **Información para Pacientes**

Los pacientes deben informarle a su médico acerca de cualquier enfermedad hepática o renal subyacente.

Se debe prevenir a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Dacogen.

Se debe prevenir a los hombres que no procreen mientras reciben tratamiento con Dacogen, y durante los dos meses posteriores al tratamiento.

### **Análisis de Laboratorio**

Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según necesario para controlar la respuesta y toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo. Se deben obtener hepatogramas y creatinina sérica con anterioridad al inicio del tratamiento.

### **Interacciones Droga-Droga**

No se han llevado a cabo evaluaciones formales de interacciones droga-droga entre decitabina y otros agentes. (Ver *FARMACOLOGÍA CLÍNICA*).

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad**

No se ha realizado una evaluación formal de la carcinogenicidad de decitabina.

Se evaluó el potencial mutagénico de decitabina en diversos sistemas *in vitro* e *in vivo*. Decitabina aumentó la frecuencia de mutación en células de linfoma de ratón L5178Y, y se produjeron mutaciones en un transgen de

17  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Academia  
Mat. Nac. N° 11414



*Escherichia coli lac-I* en el ADN colónico de ratones tratados con decitabina. Decitabina causó rearrreglos cromosómicos en las larvas de las moscas de la fruta.

Se evaluó el efecto de decitabina sobre el desarrollo postnatal y la capacidad reproductiva en ratones administrados con una única inyección IP de 3 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente el 7% de la dosis clínica diaria recomendada) en el día 10 de gestación. Se redujeron en forma significativa los pesos corporales de machos y hembras expuestos *in utero* a decitabina en relación a los controles en todos los intervalos de tiempo postnatales. No se observó un efecto consistente en la fertilidad cuando se aparearon ratones hembra expuestas *in utero* con machos no tratados. Las hembras no tratadas apareadas con machos expuestos *in utero* mostraron una disminución de la fertilidad a los 3 y 5 meses de edad (porcentaje de embarazo del 36% y 0%, respectivamente). En los ratones macho administrados con inyecciones IP de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m<sup>2</sup> de decitabina (aproximadamente 0,3% al 1% de la dosis clínica recomendada) 3 veces a la semana durante 7 semanas, decitabina no afectó la sobrevivencia, el aumento de peso corporal ni las medidas hematológicas (recuentos de glóbulos blancos y hemoglobina). Hubo una reducción en el peso de los testículos, se observó una histología anormal y se halló una disminución significativa en el número de espermatozoides con dosis  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup>. En hembras apareadas con machos administrados con  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> de decitabina, se redujo el porcentaje de embarazos y aumentó significativamente la pérdida previa a la implantación.

### **Embarazo**

**Efectos Teratogénicos:** Ver ADVERTENCIAS

### **Lactancia:**

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Ya que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de Dacogen en lactantes, se debe decidir si se discontinúa, o no, la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

Andrea Vidante 18  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414

**Uso Pediátrico:**

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

**Uso Geriátrico:**

Del número total de pacientes expuestos a Dacogen en el estudio fase 3, 61 de 83 pacientes tenían 65 años de edad o mayores, mientras que 21 de 83 pacientes tenían 75 años de edad o mayores. No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o efectividad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

**REACCIONES ADVERSAS**

El evento más importante y frecuente que ocurre como reacción adversa a la droga en el régimen de 5 y 3 días, es la mielosupresión y los efectos que ocurren como consecuencia de la misma.

**Datos de estudios clínicos****Régimen de dosificación de 5 días**

La seguridad de DACOGEN fue evaluada en 154 sujetos de 2 de etiqueta abierta, de un solo brazo, estudios clínicos no controlados Fase 2 etiquetados DACO-017 y DACO-020. DACOGEN se administró en el régimen de dosificación de 5 días de 20 mg/m<sup>2</sup> por 1 hora de intravenosa una vez al día durante 5 días consecutivos. Sobre la base de estos estudios el régimen de 5 días tiene un perfil de seguridad similar en comparación con el régimen de 3 días como se describe a continuación en la tabla 1.

**Régimen de dosificación de 3 días**

La seguridad de DACOGEN fue evaluada en 170 sujetos con MDS, quienes participaron en un estudio clínico de fase 3 abierto aleatorizado, D-0007. DACOGEN fue administrado en los 3 días de régimen de dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>, por infusión continua intravenosa más de 3 horas repetida cada 8 horas

19

Andrea Vixante  
Co. Directora Técnica  
Addenda  
Matrícula N° 11414



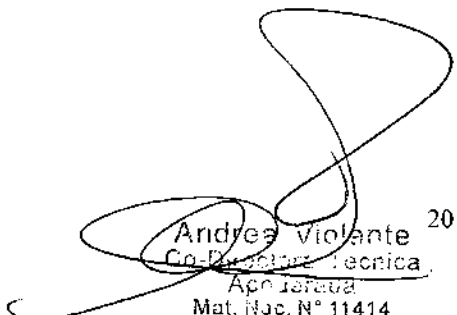
1022 5

ORIGINAL



durante 3 días. Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) reportadas por  $\geq 5\%$  de los sujetos tratados con DACOGEN en este estudio se muestran en la tabla 1.

Handwritten initials 'AS' in the bottom left corner.



Andrea Violante 20  
Co-Directora Técnica  
Apo Jarava  
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 1. **Reacciones Adversas a la Droga reportada por  $\geq 5\%$  de sujetos tratados con DACOGEN en estudio Clínico fase 3 abierto aleatorizado de DACOGEN (Regimen de dosificación de 3 días) vs Terapia de soporte**

<b>MedDRA: Sistema/Clase de Organo</b> Eventos Adversos (Term Preferido)	<b>DACOGEN(15 mg/m<sup>2</sup>)</b> <b>(n=83*)</b> %	<b>Terapia de soporte</b> <b>(n=81)</b> %
<b>Infecciones e Infecciones</b>		
Neumonía**	22	14
Infecciones del tracto Urinario	7	2
Sinusitis	5	2
<b>Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático.</b>		
Neutropenia**	90	72
Trombocitopenia**	89	79
Anemia	82	74
Neutropenia Febril	29	6
Leucopenia	28	14
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Dolor de Cabeza	28	14
<b>Trastornos Respiratorio, Torácico y del Mediastino</b>		
Epistaxis	14	19
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Nauseas	42	16
Diarrea	34	16
Vómitos	25	9
<b>Trastornos Generales y Reacciones en el sitio de Administración</b>		
Pirexia	53	28

\*Ochenta y nueve (89) sujetos fueron aleatorizados para DACOGEN en el brazo; solo 83 recibieron DACOGEN.

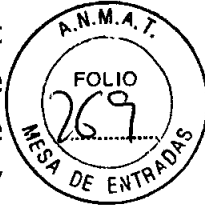
\*\*Incluye eventos como un desenlace fatal.

MedDRA= Diccionario Médico de Actividades Regulatorias

Reacciones Adversas a la Droga adicionales (ADRs)

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

La Tabla 2 incluye ADRs adicionales que se produjeron en el estudio clínico abierto de fase 1 y 2 para neoplasias hematológicas —Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (incluye los estudios que administran DACOGEN como el Regimen de 5 días o el Regimen de 3 días) y neoplasias no hematológicas (en el que DACOGEN fue administrado en combinación con otras drogas citotóxicas) que no fueron identificadas en la Tabla 1.



**Tabla 2. Reacciones Adversas a la Droga Adicionales Reportadas por al menos 1 sujeto tratado en el estudio clínico de fase 1 y 2 de DACOGEN por Síndrome Mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda y Neoplasias no Hematológicas.**

**MedDRA Sistema/Clase de Órgano**

Eventos Adversos (Term. Preferido)

**Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático.**

Pancitopenia\*\*

**Infecciones e Infecciones**

Sepsis\*\*

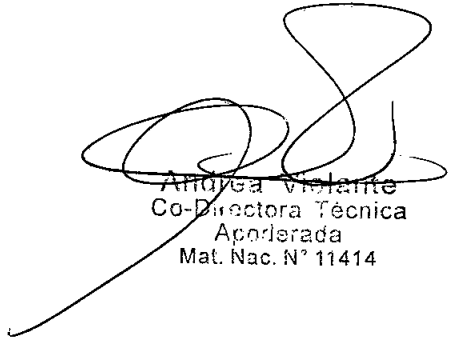
Shock Séptico

**Trastornos Gastrointestinales**

Estomatitis

\*\* Incluye eventos como un desenlace fatal.

MedDRA= Diccionario Médico de Actividades Regulatorias

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aporerada  
Mat. Nac. N° 11414



### **Datos post-Comercialización**

Los Efectos adversos de la droga (ADRs) adicionales no fueron identificados en el análisis de la base de datos de seguridad post-comercialización.

**Reacciones Adversas que Ocurren con Mayor Frecuencia:** neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, pirexia, náuseas, tos, petequia, constipación, diarrea, e hiperglucemia.

**Reacciones Adversas que con Mayor Frecuencia ( $\geq 1\%$ ) Causan una Intervención Clínica en el Ensayo Fase 3 en el Grupo Tratado con Dacogen:**

Discontinuación: trombocitopenia, neutropenia, neumonía, infección compleja por Mycobacterium avium, paro cardiorrespiratorio, aumento de la bilirrubina en sangre, hemorragia intracraneana, análisis anormales de la función hepática.

Demora de la Dosis: neutropenia, edema pulmonar, fibrilación auricular, infección de la línea central, neutropenia febril.

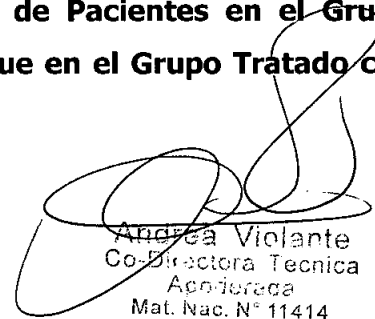
Demora de la Dosis: neutropenia, trombocitopenia, anemia, letargo, edema, taquicardia, depresión, faringitis.

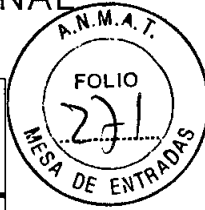
### **Análisis de la Información de Reacciones Adversas**

Dacogen se estudió en 2 estudios de grupo único Fase 2 (N = 66, N = 98) y 1 estudio controlado Fase 3 (Terapia de Apoyo) (N = 83 expuesto a Dacogen). Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Dacogen en 83 pacientes en el ensayo MDS Fase 3. En el ensayo Fase 3, los pacientes recibieron 15 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 8 horas durante 3 días cada 6 semanas. El número promedio de ciclos de Dacogen fue de 3 (rango 0 a 9).

La **Tabla 4** presenta todos los eventos adversos sin tomar en cuenta la causalidad que ocurre en al menos el 5% de los pacientes en el grupo tratado con Dacogen y en un porcentaje mayor que en el grupo tratado con terapia de apoyo.

**Tabla 4 - Eventos Adversos Informados en  $\geq 5\%$  de Pacientes en el Grupo Tratado con Dacogen y con un Porcentaje Mayor que en el Grupo Tratado con Terapia de Apoyo en el Ensayo MDS Fase 3**

  
Andrea Violante 23  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414

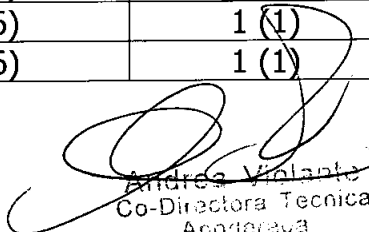


	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de soporte N = 81 (%)</b>
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)
Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia NOS	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia NOS	23 (28)	11 (14)
Linfoadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Edema pulmonar NOS	5 (6)	0 (0)
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	5 (6)	0 (0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	35 (42)	13 (16)
Constipación	29 (35)	11 (14)
Diarrea NOS	28 (34)	13 (16)
Vómitos NOS	21 (25)	7 (9)
Dolor abdominal (NOS)	12 (14)	5 (6)
Petequia en la mucosa oral	11 (13)	4 (5)
Estomatitis	10 (12)	5 (6)
Dispepsia	10 (12)	1 (1)
Ascitis	8 (10)	2 (2)
Sangrado gingival	7 (8)	5 (6)
Hemorroides	7 (8)	3 (4)
Heces flojas	6 (7)	3 (4)
Ulceración de lengua	6 (7)	2 (2)
Disfagia	5 (6)	2 (2)
Trastornos del tejido blando oral NOS	5 (6)	1 (1)
Ulceración de labios	4 (5)	3 (4)
Distensión abdominal	4 (5)	1 (1)
Dolor abdominal superior	4 (5)	1 (1)
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	4 (5)	0 (0)
Glosodinia	4 (5)	0 (0)
<b>Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración</b>		
Pirexia	44 (53)	23 (28)
Edema periférico	21 (25)	13 (16)
Rigores	18 (22)	14 (17)

Andrea Violante
   
 Co-Directora Técnica
   
 Apoderada
   
 Mat. Nac. N° 11414



	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de soporte N = 81 (%)</b>
Edema NOS	15 (18)	5 (6)
Dolor NOS	11 (13)	5 (6)
Letargo	10 (12)	3 (4)
Sensibilidad NOS	9 (11)	0 (0)
Caída	7 (8)	3 (4)
Molestias torácicas	6 (7)	3 (4)
Pirexia intermitente	5 (6)	3 (4)
Malestar	4 (5)	1 (1)
Crepitaciones	4 (5)	1 (1)
Eritema en el lugar del catéter	4 (5)	1 (1)
Dolor en el lugar del catéter	4 (5)	0 (0)
Hinchazón en el lugar de la inyección	4 (5)	0 (0)
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	12 (14)	4 (5)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Neumonía NOS	18 (22)	11 (14)
Celulitis	10 (12)	6 (7)
Infección por Cándidas NOS	8 (10)	1 (1)
Infección relacionada al catéter	7 (8)	0 (0)
Infección del tracto urinario NOS	6 (7)	1 (1)
Infección por estafilococos	6 (7)	0 (0)
Candidiasis oral	5 (6)	2 (2)
Sinusitis NOS	4 (5)	2 (2)
Bacteriemia	4 (5)	0 (0)
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento</b>		
Reacciones a la transfusión	6 (7)	3 (4)
Abrasión NOS	4 (5)	1 (1)
<b>Investigaciones</b>		
Soplo cardíaco NOS	13 (16)	9 (11)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre NOS	9 (11)	7 (9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	8 (10)	7 (9)
Aumento de la urea en sangre	8 (10)	1 (1)
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	7 (8)	5 (6)
Disminución de la albuminemia	6 (7)	0 (0)
Aumento de bicarbonato en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de cloruro en sangre	5 (6)	1 (1)

  
 Andrea Violante 25  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414





	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de soporte N = 81 (%)</b>
Disminución de proteínas totales	4 (5)	3 (4)
Disminución del bicarbonato en sangre	4 (5)	1 (1)
Disminución de la bilirrubinemia	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Hiperglucemia NOS	27 (33)	16 (20)
Hipoalbuminemia	20 (24)	14 (17)
Hipomagnesemia	20 (24)	6 (7)
Hipocalemia	18 (22)	10 (12)
Hiponatremia	16 (19)	13 (16)
Disminución del apetito NOS	13 (16)	12 (15)
Anorexia	13 (16)	8 (10)
Hiperkalemia	11 (13)	3 (4)
Deshidratación	5 (6)	4 (5)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Artralgia	17 (20)	8 (10)
Dolor en extremidades	16 (19)	8 (10)
Dolor de espalda	14 (17)	5 (6)
Dolor de la pared torácica	6 (7)	1 (1)
Malestar musculoesquelético	5 (6)	0 (0)
Mialgia	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	23 (28)	11 (14)
Mareos	15 (18)	10 (12)
Hipoestesia	9 (11)	1 (1)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	23 (28)	11 (14)
Estado de confusión	10 (12)	3 (4)
Ansiedad	9 (11)	8 (10)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Disuria	5 (6)	3 (4)
Frecuencia urinaria	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	33 (40)	25 (31)
Faringitis	13 (16)	6 (7)
Crepitaciones en pulmón	12 (14)	1 (1)
Disminución de los sonidos respiratorios	8 (10)	7 (9)

Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414



	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de soporte N = 81 (%)</b>
Hipoxia	8 (10)	4 (5)
Estertores	7 (8)	2 (2)
Goteo postnasal	4 (5)	2 (2)
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Equimosis	18 (22)	12 (15)
Rash NOS	16 (19)	7 (9)
Eritema	12 (14)	5 (6)
Lesiones en piel NOS	9 (11)	3 (4)
Prurito	9 (11)	2 (2)
Alopecia	7 (8)	1 (1)
Urticaria NOS	5 (6)	1 (1)
Edema facial	5 (6)	0 (0)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Petequia	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión NOS	5 (6)	4 (5)
Hematoma NOS	4 (5)	3 (4)

### **Análisis de las Reacciones Adversas Clínicamente Importantes:**

En el ensayo Fase 3, la mayor incidencia de eventos adversos Grado 3 o Grado 4 en el grupo tratado con Dacogen fue de neutropenia (87%), trombocitopenia (85%), neutropenia febril (23%) y leucopenia (22%). La supresión de la médula ósea fue la causa más frecuente de reducción, demora y discontinuación de la dosis. Seis pacientes tuvieron eventos fatales asociados con su enfermedad adyacente y mielosupresión (anemia, neutropenia, y trombocitopenia) que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento medicinal. (*Ver PRECAUCIONES*). De los 83 pacientes tratados con Dacogen, 8 discontinuaron la terapia en forma permanente debido a eventos adversos; en comparación con 1 de 81 pacientes en el grupo tratado con terapia de apoyo.

No se detectó una diferencia general en la seguridad entre pacientes > 65 años de edad y pacientes más jóvenes en estos ensayos de mielodisplasia. No se detectaron diferencias significativas entre sexos en la seguridad o eficacia. No se

Andrea Violante 27  
 Co-Directora Técnica  
 Apriorada  
 Mat. Nac. N° 11414





estudiaron pacientes con disfunción hepática o renal. El número de pacientes que no pertenecían a la raza blanca fue insuficiente para poder obtener conclusiones en estos ensayos clínicos.

Los Eventos Adversos Serios que ocurrieron en pacientes que recibían Dacogen sin tomar en cuenta la causalidad, no informados previamente en la **Tabla 4** incluyen:

*Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático:* milosupresión, esplenomegalia.

*Trastornos Cardíacos:* infarto del miocardio, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.

*Trastornos Gastrointestinales:* dolor gingival, hemorragia gastrointestinal superior.

*Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración:* dolor de pecho, astenia, inflamación de la mucosa, hemorragia en el lugar del catéter.

*Trastornos Hepatobiliares:* colecistitis.

*Infecciones e Infestaciones:* infección fúngica, sepsis, infección del tracto respiratorio superior, aspergilosis broncopulmonar, absceso peridiverticular, infección del tracto respiratorio, infección pulmonar por Pseudomonas, infección complejo por Mycobacterium avium.

*Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimientos:* dolor posterior al procedimiento, hemorragia posterior al procedimiento.

*Trastornos del sistema nervioso:* hemorragia intracraneana.

*Trastornos Psiquiátricos:* cambios en el estado mental.

*Trastornos Renales y Urinarios:* falla renal, hemorragia uretral.

*Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:* disnea, hemoptisis, infiltración pulmonar, embolia pulmonar, paro respiratorio, masa pulmonar.

*Reacción Alérgica:* Se ha informado hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a Dacogen en un ensayo Fase 2.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe antídoto conocido para la sobredosis con Dacogen. Las dosis más altas están asociadas con un aumento de la mielosupresión que incluye trombocitopenia

Andrea Violante  
Coordinadora Técnica  
Aprobada  
Mat. Nac. N° 11414



y neutropenia prolongada. Se deben tomar medidas de apoyo estándares en el caso de una sobredosis.

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 suministra como un polvo estéril liofilizado blanco a casi blanco, en un frasco ampolla de dosis única, acondicionado en cajas de 1 frasco ampolla. Cada frasco ampolla contiene 50 mg de decitabina.

### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar los frascos ampolla entre 15° C y 25° C.

*Solución reconstituida:* A menos que se use dentro de los 15 minutos desde la reconstitución, la solución diluida debe prepararse usando fluidos para infusión fríos (2° C - 8° C) y almacenarse a una temperatura de entre 2° C - 8° C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

### **Manipulación y Eliminación**

Se deben aplicar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de drogas antineoplásicas. Se han publicado diversos lineamientos sobre este tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

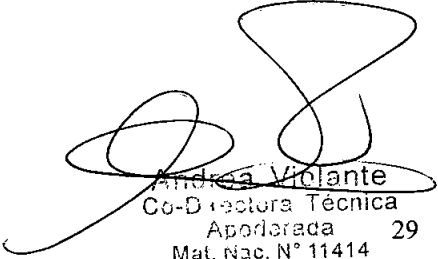
### ***MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS***

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.054

**Director Técnico:** Miguel A. Larroca

Elaborado en Pharmachemie B.V.,

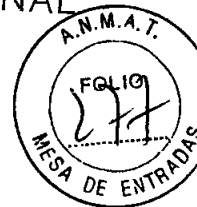


Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada 29  
Mat. Nac. N° 11414

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,  
HOLANDA

1625

ORIGINAL



Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA  
Bajo Licencia de MGI PHARMA, INC.

● ® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Handwritten signature or initials, possibly "AS" or similar, written in black ink.

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to be "Andrea Violante".

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aptorizada  
Mat. Nac. N° 11414