

**FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE**

**DACOGEN**

**Decitabina**

Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg.

**COMPOSICION**

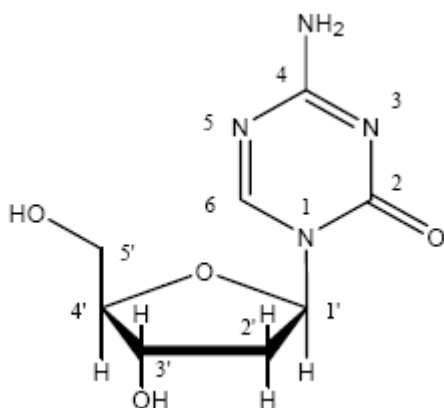
Cada frasco ampolla contiene Decitabina 50 mg. Excipientes: Fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar pH

**ACCION TERAPEUTICA**

Agente Antineoplásico.

**DESCRIPCION**

Dacogen<sup>™</sup> (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-β-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<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

---

Dacogen<sup>™</sup> (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 FARMACOLOGICAS**

### **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 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.

### **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.

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

**Poblaciones Especiales**

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

**Interacciones con otros medicamentos**

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 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) encontró 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)**

<b>Demografía u otras Características de Pacientes</b>	<b>Dacogen N = 89</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81</b>
<b>Edad (años)</b>		
Media (± SD)	69 ±10	67 ±10
Promedio (IQR) (Rango: min.-máx.)	70 (65-76) (31-85)	70 (62-74) (30-82)
<b>Sexo n(%)</b>		
Masculino	59 (66)	57 (70)

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

<b>Demografía u otras Características de Pacientes</b>	<b>Dacogen N = 89</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81</b>
Femenino	30 (34)	24 (30)
<b>Raza n(%)</b>		
Blanca	83 (93)	76 (94)
Negra	4 (4)	2 (2)
Otra	2 (2)	3 (4)
<b>Semanas desde el Diagnóstico de MDS</b>		
Media (± SD)	86 ± 131	77 ± 119
Promedio (IQR)	29 (10-87)	35 (7-98)
(Rango: min.-máx.)	(2-667)	(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)
<b>Clasificación FAB n (%)</b>		
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**:

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

**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>
<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.

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

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

<b>Parámetro</b>	<b>Dacogen N = 89</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81</b>
<b>Porcentaje de Respuesta General (CR + PR) †</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>		
Tiempo medio hasta la respuesta (CR + PR) Días (Rango)	93 (55-272)	NA
Duración media hasta la respuesta (CR + PR) Días (Rango)	288 (116-388)	NA

\*\* 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 ≤ 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 mg/m<sup>2</sup> 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).

### **INDICACIONES**

Dacogen está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) que incluyen todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos 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.

---

**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 mayores a 3,6 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>. Se observó una incidencia mayor de defectos en los dedos anteriores con dosis mayores a 3,6 mg/m<sup>2</sup>. Se observó una reducción en el tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con 6,0 mg/m<sup>2</sup>.

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*,

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

---

*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 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 con otros medicamentos**

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 *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 sobrevida, 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<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

---

Dacogen en lactantes, se debe decidir si se discontinúa, o no, la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

**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**

**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.

Dosis Reducida: 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).

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

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**

	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de Apoyo 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)

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81 (%)</b>
<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)
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)

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81 (%)</b>
Aumento de bicarbonato en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de cloruro en sangre	5 (6)	1 (1)
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)
Hipocalcemia	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)
Hipoxia	8 (10)	4 (5)
Estertores	7 (8)	2 (2)

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

	<b>Dacogen N = 83 (%)</b>	<b>Terapia de Apoyo N = 81 (%)</b>
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 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:* mielosupresión, esplenomegalia.

**DACOGEN<sup>®</sup>**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

---

*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.

## **SOBREDOSIS**

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

## **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Primer Ciclo de Tratamiento**

La dosis recomendada de Dacogen es de 15 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

---

### **Ciclos Subsiguientes de Tratamiento**

El ciclo anterior se debe repetir cada 6 semanas. Se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, una respuesta parcial o completa puede tardar más de 4 ciclos. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente sigue beneficiándose.

### **Ajuste o Demora de la Dosis en Base a los Valores de Laboratorio de Hematología**

Si la recuperación hematológica ( $ANC \geq 1,000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $\geq 50,000/\mu\text{L}$ ) de un ciclo previo de tratamiento con Dacogen necesita más de 6 semanas, entonces se debe retrasar el siguiente ciclo de terapia con Dacogen y se debe reducir la dosis siguiendo este algoritmo:

- Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas – se debe retrasar la administración de Dacogen durante hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir en forma transitoria a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) al recomenzar la terapia.
- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas – Se debe evaluar al paciente para la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en ausencia de progresión, la dosis de Dacogen se debe demorar hasta 2 semanas más y la dosis debe ser reducida a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) al reiniciar la terapia, y se debe mantener o aumentar en los ciclos subsiguientes según sea clínicamente indicado.

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  $\geq 2 \text{ mg}/\text{dL}$ ; 2) SGPT, bilirrubina total  $\geq 2$  veces ULN; y 3) infección 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 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

**DACOGEN®**  
**Polvo liofilizado para solución inyectable 50 mg**

**JANSSEN CILAG**

---

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.

**PRESENTACION**

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 a no más de 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.

Luego de esas 7 horas reconstituido y diluido, el producto se mantiene estable por 3 horas más en condiciones de perfusión a temperatura ambiente.

**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

**Fecha de aprobación ISP: 14 de Julio de 2008**