



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

618

BUENOS AIRES, 15 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012900-15-5 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 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 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

VP

MST

7



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

DISPOSICIÓN Nº **7618**

Que a fojas 311 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, aprobada por Certificado Nº 54.054 y Disposición Nº 5213/07, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 244 a 306 para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5213/07 los prospectos autorizados por las fojas 244 a 264, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

UP
MSR

7



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **7618**

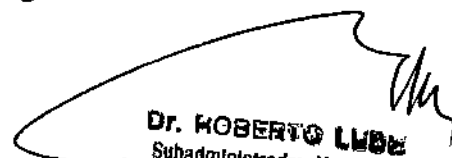
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.054 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012900-15-5

DISPOSICIÓN N° **7618**

mb


Dr. ROBERTO LLOBOS
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
LMA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7.618** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.054 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DACOGEN / DECITABINA, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5213/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013173-07-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos:	Anexo de Disposición N° 1625/11	Prospectos de fojas 244 a 306; corresponde desglosar de fojas 244 a 264.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del

VP
MOR

✓



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

Certificado de Autorización N° 54.054 en la Ciudad de Buenos Aires, a
los días....., del mes de..... **15 JUL 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-012900-15-5

DISPOSICIÓN N°

618

mb


Dr. ROBERTO LIDA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

NP
107

7878

08 JUL 2016



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 adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) que incluyen 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), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.
La eficacia de DACOGEN no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

FARM. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NRC. N° 13.168

Pag. 1 de 21

MOA

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las pirimidinas;

Código ATC: L01BC08

Mecanismo de acción

La decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) es un análogo de la citidina desoxinucleósida que inhibe de forma selectiva las metiltransferasas del ADN en dosis bajas, lo que produce la hipometilación de promotores génicos, que puede causar una reactivación de genes supresores tumorales, la inducción de diferenciación celular o la senescencia celular, seguida de la muerte celular programada.

ESTUDIOS CLINICOS

Estudios Clínicos para SMD

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

Un estudio abierto, de rama única, multicéntrico (DACO-20) se realizó para evaluar la eficacia de DACOGEN en pacientes con SMD 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/m², infusión intravenosa durante 1 hora diaria, en los días 1 a 5 cada 4 semanas (1 ciclo). Los resultados fueron consistentes con los resultados de la fase 3 del estudio y se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Eficacia de DACOGEN en el Estudio fase 2 DACO-020

Parámetros	DACOGEN (N=99)
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

FARM. HING FING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

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 SMD 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/m², 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). Sin embargo, un mayor efecto benéfico fue evidente en los subgrupos de pacientes clasificados como Int-2 y alto riesgo, véase tabla 2.

Tabla 2: Eficacia por IPSS Subgrupo en el Estudio D-0007

IPSS Subgrupo	DACOGEN		Terapia de Soporte	
	Tasa de Respuesta Global (CR + PR)	Tiempo Medio (días) a LMA o Muerte	Tasa de Respuesta Global (CR + PR)	Tiempo Medio (días) a 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; CR= remisión completa; IPSS= Sistema Internacional de puntuaciones de pronóstico; Int-2= Intermedio-2; PR= remisión parcial

Fuente: D-0007 CSR

Estudios Clínicos para LMA

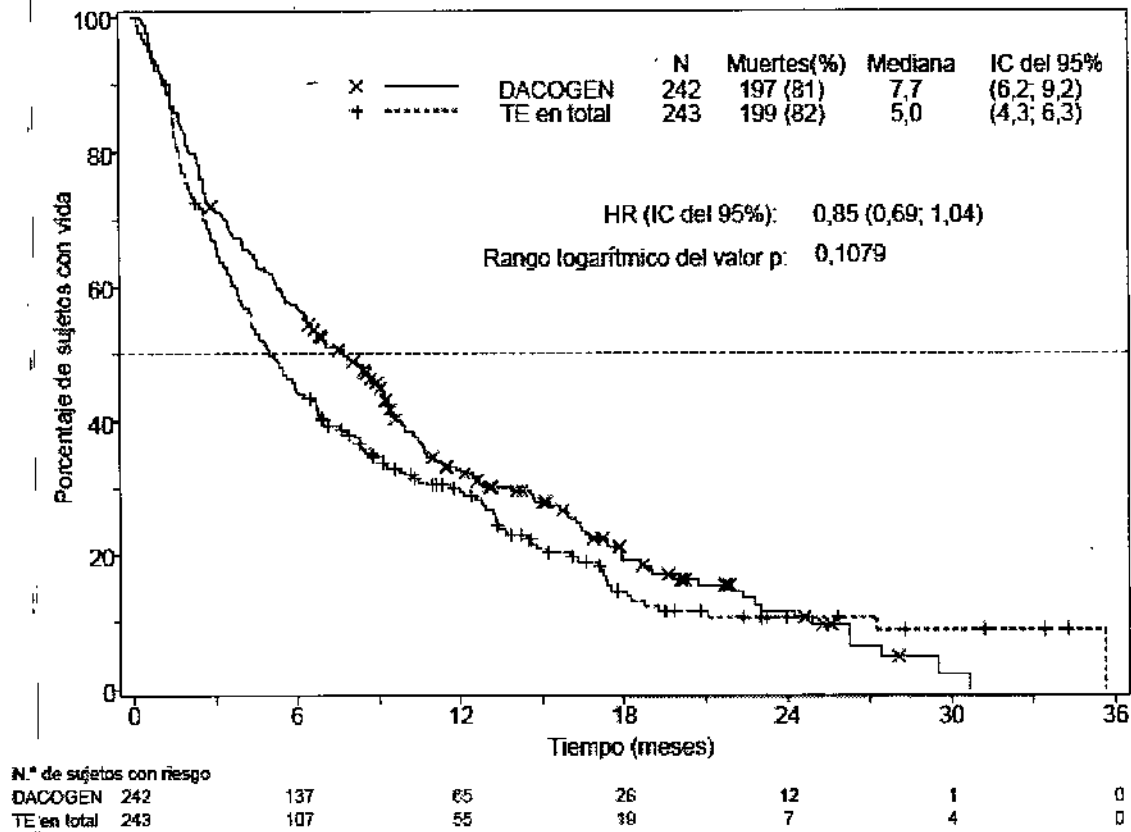
El uso de DACOGEN fue estudiado en un estudio Fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico (DACO-016) en sujetos con diagnóstico reciente de LMA *de novo* o secundaria según la clasificación de la OMS. DACOGEN (n=242) fue comparado con el tratamiento de elección (TE, n=243) que consistió en la elección del paciente con el consejo del médico ya sea de cuidado de soporte solo (n=28; 11,5%) o 20 mg/m² 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/m² una vez por día durante 5 días consecutivos repetido cada 4 semanas. La edad promedio para la

407

población de 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 alto riesgo en la admisión. El resto de los sujetos tenía citogenética de riesgo intermedio. El objetivo primario del estudio fue la sobrevida global. El objetivo secundario fue el índice de remisión completa evaluada por la revisión de expertos independientes. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida libre de eventos fueron objetivos terciarios.

La sobrevida 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 [HR] 0,85; IC del 95%: 0,69; 1,04; p=0,1079). La diferencia no alcanzó importancia estadística, sin embargo, hubo una tendencia para la mejoría en la sobrevida 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 sobrevida global mostró una reducción del 20% en el riesgo de muerte para sujetos en el grupo DACOGEN (HR=0,80; IC del 95%: 0,64; 0,99, valor p=0,0437).

Figura 1. Sobrevida Global (Población de Intención de Tratar)

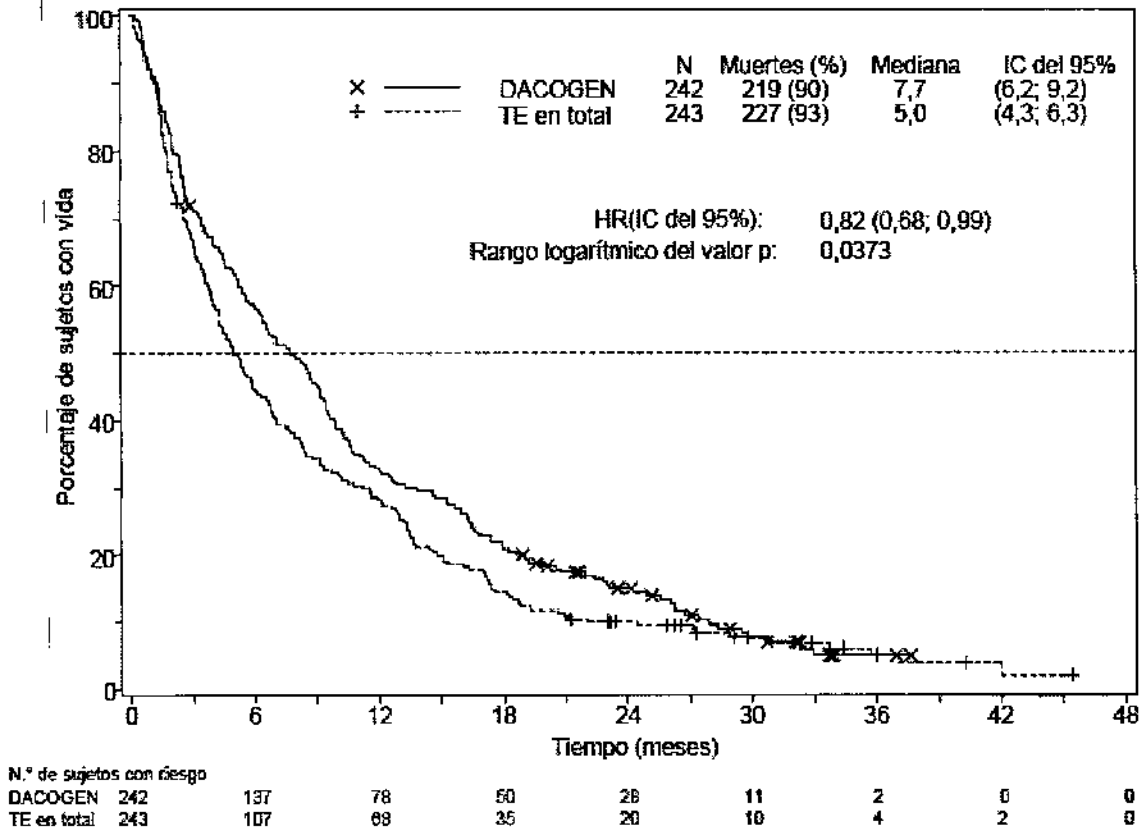


MOA



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

Figura 2. Análisis de Datos Maduros de Sobrevida Global (Población de Intención de Tratar).



En base al análisis inicial en la población de intención de tratar, una diferencia estadísticamente significativa en el índice de remisión completa (CR+CRp) 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 CR o CRp fueron de 4,3 meses y 8,3 meses, respectivamente. La sobrevida 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); HR=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. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APROBADA
 MAT. (CAC. N.º 13.168)

Handwritten mark

Tabla 3: Otros Objetivos de Eficacia para el Estudio DACO-016 (Población ITT)

<i>Resultados</i>	DACOGEN n = 242	TE (grupo combinado) n = 243	Valor p
CR + CRp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	OR=2,5 (1,40; 4,78) ^b		
CR	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
EFS ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	HR=0,75 (0,62; 0,90) ^b		
PFS ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	HR=0,75 (0,62; 0,91) ^b		

CR = remisión completa; CRp=remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas, EFS = sobrevida libre de evento, PFS = sobrevida libre de progresión, OR = cociente de probabilidades, HR = tasa de riesgo
 - = No evaluable
^a Informado como meses promedio
^b Intervalo de confianza del 95%

Las tasas de sobrevida global y de remisión completa en subgrupos preespecificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [ECOG], edad, tipo de LMA y recuento de blastos de médula ósea en la admisión) 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 objetivo primario fue el índice de CR evaluado por una revisión de expertos independientes. El objetivo secundario del estudio fue la sobrevida global. DACOGEN fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora de 20 mg/m² una vez al día durante 5 días consecutivos repetida cada 4 semanas. En los análisis de ITT, se observó un índice de CR de 23,6% (IC del 95%: 13,2% a 37%) en 13/55 sujetos tratados con DACOGEN. El tiempo promedio hasta la CR fue de 4,1 meses y la duración promedio de CR fue de 18,2 meses. La sobrevida global promedio en la población de intención de tratar fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7; 11,5).

LDA

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/m² 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/m² 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/m². 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/m².

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 m² 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)

Parámetro	Régimen de 5 días		Régimen de 3 días	
	Valor Teórico	IC del 95%	Valor Teórico	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= clearance corporal total; C_{max}= concentración máxima observada; t_{1/2}= semivida de eliminación terminal; Vd_{ss}= volumen medio de distribución en estado estable

Decitabina exhibe una PK lineal y después de la infusión intravenosa, las concentraciones en estado estable se alcanzan dentro de la 0,5 hora. En base a la simulación del modelo, los parámetros de PK fueron independientes del tiempo (es decir, no cambió de un ciclo a otro) y no se observó acumulación con este régimen de dosificación. La unión a la proteína plasmática de decitabina es

insignificante (<1%). El Vdss 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 en edad, clearance 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 DNA-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 primaria 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 máximo clearance corporal y la baja excreción urinaria de droga inalterada en orina indican que la decitabina es mayormente metabolizada *in vivo*. Además, los datos *in vitro* muestran que la decitabina es un sustrato pobre de la P-gp.

Eliminación

El clearance plasmático medio siguiente a la administración intravenosa en pacientes con cáncer fue >200 L/h con moderada variabilidad entre pacientes (Coeficiente de variación [CV] es aproximadamente 50%). La excreción de droga inalterada en orina juega un papel menor en la eliminación de la decitabina.

Los resultados del estudio de balance de masa con ¹⁴C-decitabina radioactiva en pacientes con cáncer mostraron que el 90% de la dosis administrada de decitabina (4% de droga inalterada) se excreta en la orina.

Poblaciones Especiales

No se han estudiado formalmente los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, 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.

Ancianos

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

MOR

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 las enzimas CYP improbablemente estén involucradas en el metabolismo de la decitabina. Además, los datos limitados de los análisis de PK de población 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, la exposición a la decitabina probablemente no 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 de población sobre los datos limitados de decitabina no indicaron dependencias significativas del parámetro de PK sobre el clearance de creatinina normalizada, (un indicador de la función renal). Por lo tanto, la exposición a la decitabina probablemente no esté afectada en pacientes con función renal deteriorada.

Otras poblaciones

Género

Los análisis de PK de población 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 de población de decitabina indicaron que la raza no tuvo efecto aparente sobre la exposición a la decitabina.

INFORMACIÓN PRE-CLÍNICA

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 pruebas suficientes de que decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la bibliografía indican también que decitabina ejerce efectos adversos en todos los aspectos del ciclo reproductor, incluidas la fertilidad, el desarrollo embrionario y fetal y el desarrollo posnatal. Los estudios de toxicidad de 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 asimismo 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 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 un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

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, las respuestas pueden tardar más de 4 ciclos en ser obtenidas. En el estudio Fase 3 de LMA, la mediana de tiempo a la respuesta [remisión completa (CR) o CR con recuperación plaquetaria incompleta (CRp)] fue 4,3 meses. En SMD, en los estudios Fase 2 con un régimen de dosificación de 5 días, la mediana de tiempo a la respuesta (CR + PR) fue de 3,5 ciclos. En el estudio Fase 3 de SMD con el régimen de dosificación de 3 días, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente sigue beneficiándose, obteniendo estabilidad de la enfermedad, es decir, 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 ósea están empeorando) puede considerarse que el paciente no responde y otras opciones terapéuticas a DACOGEN deben ser consideradas.

No se recomienda de manera rutinaria la 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/m² de área de superficie corporal por infusión intravenosa en 1 hora repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. La dosis total diaria no debe exceder los 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Este régimen es apropiado para ser llevado de manera ambulatoria.

Régimen de tratamiento para Síndromes Mielodisplásicos

Régimen de dosificación de 3 días de Tratamiento en SMD

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN es administrado en una dosis fija de 15 mg/m² administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días consecutivos (es decir 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 exceder los 45 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m². Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

Régimen de Tratamiento de Dosificación de 5 Días en SMD

En un ciclo de tratamiento, DACOGEN se administra con una dosis de 20 mg/m² 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/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². El ciclo debe ser repetido cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se olvida una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Es posible usar este régimen en el marco de pacientes ambulatorios.

Tratamiento de 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 la mielosupresión, tales como las descritas a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5$ °C y recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infección viral activa, bacteriana o fúngica (es decir, que requieren agentes antiinfecciosos intravenosos o cuidado de apoyo extensivo)
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas $< 25.000/\mu\text{L}$ o cualquier hemorragia que afecte el sistema nervioso central)

100

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).
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 la Dosis en los Primeros 3 Ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento, los grados 3 y 4 de citopenias son comunes y pueden no representar progresión de SMD. Las citopenias pretratamiento pueden no mejorar hasta después del 3^{er} ciclo.

En los 3 primeros ciclos, para optimizar los beneficios para el paciente en el contexto de la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\mu\text{L}$) 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 por encima de $500/\mu\text{L}$. 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 SMD.

Similarmente, para optimizar los beneficios para el paciente en el contexto de la trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas $<25.000/\mu\text{L}$), todos los esfuerzos deben hacerse para mantener el tratamiento de dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento con la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de sangrado.

- *Modificaciones en el régimen de dosis después del 3^{er} ciclo*

La dosis debe retrasarse en el caso de que las siguientes toxicidades se consideren al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento:

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

Si la recuperación (Recuento Absoluto de Neutrófilos $> 1.000/\mu\text{L}$ y plaquetas $> 50.000/\mu\text{L}$) 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 más allá de las 8 semanas se permite en ausencia de progresión, a discreción del médico.

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 comunes y pueden no representar progresión de SMD. El tratamiento previo de las citopenias puede no mejorar hasta después del Ciclo 3.

Para los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio del paciente en el marco de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\mu\text{L}$), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con la dosis completa en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. La profilaxis antibacteriana concomitante de acuerdo con los lineamientos institucionales puede administrarse hasta la recuperación de los granulocitos hasta por encima de $500/\mu\text{L}$. Los médicos clínicos deben también considerar la necesidad de la administración temprana de los 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 $<25.000/\mu\text{L}$), 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 sangrado.

Modificación de la dosis después de 3 ciclos Si la recuperación hematológica (Recuento Absoluto de Neutrófilos $> 1.000/\mu\text{L}$ y plaquetas $> 50.000/\mu\text{L}$) 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 dosis se debe reducir 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.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

- 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/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/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 más allá de 10 semanas se puede permitir, en ausencia de progresión y a discreción del médico.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de un 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 los estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve-moderada no indicaron necesidad de ajuste de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estas pruebas (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Administración

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

INSTRUCCIONES PARA USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Este medicamento es sólo para uso por única vez. Debe evitarse el contacto de la piel con la solución y deben utilizarse guantes protectores. Se deben adoptar los procedimientos adecuados para el manejo de drogas antineoplásicas. Dacogen se debe reconstituir en forma aséptica con 10 mL de Agua Estéril para Inyectables. Después de la reconstitución, cada mL contiene aproximadamente 5,0 mg de

decitabina a un pH de 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; o Solución Dextrosada al 5% para Inyectables hasta 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 almacenada a 2°C - 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. DACOGEN no debe ser infundido a través del mismo acceso/línea intravenoso con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

- Dacogen está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la decitabina o a alguno de los excipientes (ver lista de excipientes).
- Lactancia (Ver Embarazo, lactancia y fertilidad).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

La mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y las hemorragias que se producen en los pacientes con SMD o LMA, pueden empeorar con el tratamiento con Dacogen. La mielosupresión causada por Dacogen es reversible. Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según sea clínicamente indicado y previo a cada ciclo de dosificación. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se puede interrumpir el tratamiento con Dacogen, reducir la dosis o instaurar medidas de soporte según se describe en *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS*. 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 SMD. 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 SMD subyacente.

Insuficiencia hepática

No existen datos sobre el uso de Dacogen en pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, se debe usar Dacogen con precaución en estos pacientes y monitorearlos de cerca (Ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN* y *Propiedades Farmacocinéticas*)

MOA

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de DACOGEN en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en la administración de DACOGEN a pacientes con insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina [CrCl] <30 mL/min) y monitorear de cerca estos pacientes (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN)

Cardiopatía

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva severa o cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y por lo tanto la seguridad y la eficacia de DACOGEN en estos pacientes no han sido establecidas.

INTERACCIONES DROGA-DROGA

No se han llevado a cabo estudios clínicos formales de interacciones droga-droga con decitabina.

Existe la posibilidad de una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también se activan por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o que se metabolizan por enzimas implicadas en la inactivación de la decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos medicamentos se combinan con Dacogen.

Impacto de drogas co-administradas sobre Decitabina

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 drogas co-administradas es improbable ya que *in vitro* la unión a las proteínas plasmáticas de decitabina es insignificante (<1%). Los datos *in vitro* han indicado que decitabina es un sustrato pobre para la glicoproteína P (P-gp) y por lo tanto no es propensa a interactuar con inhibidores de P-gp.

Impacto de decitabina sobre drogas co-administradas

Debido a su baja unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (< 1%), es improbable que decitabina desplace las drogas co-administradas de su unión a proteínas plasmáticas.

Los estudios *in vitro* muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces de la concentración plasmática terapéutica máxima observada (C_{max}). Por lo tanto, no se prevén las 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 medicado por la P-gp *in vitro*, y por lo tanto no se espera que afecte a las drogas co-administradas cuyo transporte está mediado por la P-gp (ver Propiedades Farmacocinéticas).

102

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que empleen métodos anticonceptivos eficaces y eviten quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Dacogen. Se desconoce el período después de 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 pre-clínica). 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 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 tres meses posteriores a la finalización del tratamiento (ver Información pre-clínica).

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 de asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides 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 tanto, si se necesita tratamiento con Dacogen, se debe interrumpir la lactancia (ver CONTRAINDICACIONES).

Efectos sobre la capacidad de manejar 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

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 ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

El evento más Importante y frecuente que ocurre como reacción adversa 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 685 sujetos en estudios clínicos de LMA y SMD (D-0007, DACO-016, DACO-017, DACO-020, EORTC-06011 e ID03-0180). En estos estudios clínicos, DACOGEN fue administrado con el régimen de dosificación de 5 días o de 3 días. Las reacciones adversas informadas durante estos estudios clínicos se resumen a continuación en la Tabla 5. Las reacciones adversas a la droga se enumeran por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según lo siguiente: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas a la droga se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 5: Reacciones Adversas Identificadas con DACOGEN				
Clase de Sistema u Organo	Frecuencia (todos los Grados)	Reacción Adversa	Frecuencia	
			Todos los Grados^a (%)	Grados 3-4^a (%)
Infecciones e infestaciones	Muy común	neumonía*	20	17
		infección del tracto urinario*	10	4
		otras infecciones (todas las infecciones viral, bacteriana, micóticas incluyendo fatales)*, ^b	62	35
	Común	shock séptico*	3	2
		sepsis*	8	7
		sinusitis	5	1
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Muy común	neutropenia febril*	29	27
		neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia ^{c*}	35	33
		anemia	33	20
		leucopenia	14	12
	Común	pancitopenia*	1	1
Desórdenes del Sistema Inmune	Común	Hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica ^d	4	<1

Trastornos del Sistema Nervioso	Muy común	dolor de cabeza	20	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común	epistaxis	15	2
Trastornos gastrointestinales	Muy común	diarrea	31	2
		vómitos	19	1
		estomatitis	10	2
		náusea	38	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Muy común	pirexia	40	6

^aPeor Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Grado de Eventos Adversos

^bSe excluye neumonía, infección urinaria, sepsis, shock séptico y sinusitis.

^cIncluyendo, hemorragia asociada con trombocitopenia, incluyendo casos fatales

^dIncluye los términos hipersensibilidad, hipersensibilidad medicamentosa, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafiláctica, shock anafilactoide.

*Incluye eventos con un resultado fatal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más comúnmente informadas relacionadas con el tratamiento con DACOGEN incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Las reacciones adversas infecciosas serias tales como shock séptico, sepsis y neumonía fueron informadas en pacientes que recibían DACOGEN.

Las reacciones adversas hemorrágicas serias tales como hemorragia del SNC (1%) y hemorragia gastrointestinal (2%), en el contexto de trombocitopenia severa, fueron informadas en pacientes que recibían DACOGEN.

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 soporte 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 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Datos post-comercialización

No se identificaron reacciones adversas adicionales en el análisis de la base de datos de seguridad post-comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia directa de sobredosis en el ser humano y no existe antídoto específico para la sobredosis con Dacogen. 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 que incluye trombocitopenia y neutropenia prolongada. Es probable que la toxicidad se manifieste en forma de exacerbaciones de las reacciones adversas al fármaco, principalmente la mielosupresión (ver reacciones adversas). 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.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver Instrucciones de Uso, manipulación y eliminación).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.054

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado en Pharmachemie B.V.,

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,

HOLANDA

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MQR

7618



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:


FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAO. N° 12.168

MGR