



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3285**

BUENOS AIRES, 04 JUN 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005676-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de la información para el paciente y nuevos proyectos de prospectos y de rótulos, para la Especialidad Medicinal denominada DALUNISE / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 50 mg, aprobada por Certificado Nº 56.852.

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.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

3285

DISPOSICIÓN N°

Que a fojas 212 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:

J
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y de rótulos e información para el paciente, presentado para la Especialidad Medicinal denominada DALUNISE / DECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 50 mg, aprobada por Certificado N° 56.852 y Disposición N° 5325/12, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 79 a 103, 106 a 130, 133 a 157, para los prospectos, de fojas 161 a 165, 166 a 170 y 171 a 175, para la información para el paciente y de fojas 104 a 105, 131 a 132 y 158 a 159, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5325/12 los prospectos autorizados por las fojas 79 a 103, la información para el paciente autorizado por las fojas 161 a 165, y los



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

3285

DISPOSICIÓN N°

rótulos autorizados por las fojas 104 a 105, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.852 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

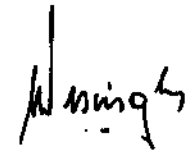
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005676-13-6

DISPOSICIÓN N°

nc

3285


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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3.285** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.852 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5325/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-020243-11-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos. Información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5325/12.-	Prospectos de fs. 79 a 103, 106 a 130, 133 a 157, Información para el paciente de fs. 161 a 165, 166 a 170 y 171 a 175, corresponde desglosar de fs. 79 a 103 y 161 a 165, respectivamente.- Rótulos de fs. 104 a 105, 131 a 132 y 158 a 159, corresponde desglosar de fs. 104 a 105.-

d
or



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.852 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

04 JUN 2013

Expediente N° 1-0047-0000-005676-13-6

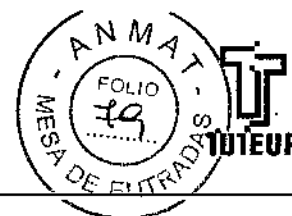
DISPOSICIÓN N°

3205

nc


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

DALUNISE®
Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



PROYECTO DE PROSPECTO

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

3285

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Decitabina 50,0 mg. Excipientes: Fosfato diácido de potasio, Hidróxido de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, análogo de pirimidina.

Clasificación ATC: L01BC08

INDICACIONES

DALUNISE® está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) que incluyen todos los subtipos FAB de SMD 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 según el Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos.

DALUNISE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 pueden causar una reactivación de genes supresores tumorales, la inducción de diferenciación celular o la senescencia celular, seguida de la muerte celular programada.

Decitabina inhibe la metilación del ADN *in vitro*, a 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

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



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 de ADN y Decitabina incorporada en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a Decitabina.

328/5

FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos fueron evaluados en pacientes que recibieron 20 mg/m² por perfusión intravenosa de una hora (opción 2 de tratamiento), y en pacientes que recibieron 15 mg/m² por perfusión intravenosa de 3 horas (opción 1 de tratamiento). Los parámetros farmacocinéticos se muestran en la **Tabla 1**. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo luego de la interrupción de la perfusión mostraron una disminución biexponencial. El clearance de Decitabina fue mayor con la opción 2 de tratamiento. Tras repetidas dosis no ocurrió acumulación sistémica de Decitabina o cambios en los parámetros farmacocinéticos. Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que el ABC acumulativa por ciclo de opción 2 de tratamiento fue 2,3 veces más baja que el ABC acumulativa por ciclo de la opción 1 de tratamiento.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos promedio (CV% o CI 95%) de Decitabina

Dosis	C _{máx} (ng/ml)	ABC ₀ (ng·h/ml)	T _x (h)	Cl (l/h/m ²)	ABC acumulativa (ng·h/ml)
15 mg/m ² por perfusión de 3 hs, cada 8 hs durante 3 días (Opción 1)	73,8 (66)	163 (62)	0,62 (49)	125 (53)	1332 (1010-1730)
20 mg/m ² por perfusión de 1 h, una vez al día durante 5 días (Opción 2)	147 (49)	115 (43)	0,54 (43)	210 (47)	570 (470-700)

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 humanos. Se cree que una de las vías de eliminación de Decitabina puede ser la desaminación por acción de la citidina desaminasa hallada principalmente en hígado, pero también en granulocitos, epitelio intestinal y sangre entera.

Por otro lado, en tres estudios clínicos se agruparon los parámetros de farmacocinética (FC) poblacional de Decitabina realizados en 45 pacientes con LMA o SMD en los que se utilizó la pauta de 5 días. En cada estudio, la FC de Decitabina se evaluó el quinto día del primer ciclo de tratamiento.

Distribución

La farmacocinética de Decitabina tras la administración intravenosa en una perfusión de 1 hora se describió mediante un modelo inicial bicompartimental, caracterizado por una rápida eliminación del fármaco del compartimento central y por una distribución relativamente lenta desde el compartimento periférico. En la **Tabla 2**, presentada a continuación, se muestran los parámetros farmacocinéticos de Decitabina para un paciente típico (peso de 70 kg y superficie corporal de 1,73 m²).

Tabla 2: Resumen del análisis de FC poblacional para un paciente típico tratado con infusiones diarias de 1 hora de Decitabina 20 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas.

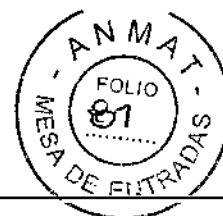
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



3285

Parámetro ^a	Valor teórico	IC del 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 – 129
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 – 695
T _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 – 359

^aLa dosis total por ciclo fue de 100 mg/m²

Decitabina presenta una farmacocinética lineal y, tras la perfusión intravenosa, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el plazo de 0,5 horas. En base a una simulación de modelos, los parámetros FC fueron independientes del tiempo (es decir, no se modificaron entre un ciclo y otro) y no se observó acumulación con esta pauta posológica. La unión de Decitabina a las proteínas plasmáticas es insignificante (<1%). El VD_{ss} de Decitabina es amplio en los pacientes con cáncer, lo que indica la distribución del medicamento en los tejidos periféricos. No hubo evidencia de dependencia de la edad; del clearance de creatinina, de la bilirrubina total ni de la enfermedad.

Biotransformación

En el compartimento intracelular, Decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de fosfoquinasa dando lugar al trifosfato correspondiente, que posteriormente es incorporado por la polimerasa del ADN. Los datos del metabolismo *in vitro* y los resultados del estudio de equilibrio de masas en el ser humano indicaron que el sistema del citocromo P450 no interviene en el metabolismo de Decitabina. Es probable que la vía principal de metabolismo sea la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, el riñón, el epitelio intestinal y la sangre. Los resultados del estudio de equilibrio de masas en el ser humano demostraron que Decitabina inalterada en plasma representaba aproximadamente el 2,4% de la radiactividad total en plasma. Se cree que los principales metabolitos circulantes no son farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina, junto con el elevado clearance corporal total y la baja excreción urinaria del fármaco intacto (~4% de la dosis), indican que Decitabina se metaboliza de forma apreciable *in vivo*. Los estudios *in vitro* revelan que Decitabina no inhibe ni induce las enzimas del CYP 450 en más de 20 veces la concentración plasmática máxima terapéutica observada (C_{max}). Por tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP y es poco probable que Decitabina interacciones con fármacos metabolizados por estas vías. Además, los datos *in vitro* indican que Decitabina es un mal sustrato de la P-gp.

Eliminación

La eliminación plasmática media tras la administración intravenosa en sujetos con cáncer fue > 200 l/h, observándose una moderada variabilidad interindividual (el Coeficiente de Variación [CV] es aproximadamente del 50%). La excreción del fármaco intacto parece tener solo un pequeño papel en la eliminación de Decitabina.

Los resultados en un estudio de equilibrio de masas con ¹⁴C-Decitabina radiactiva en pacientes con cáncer mostraron que el 90% de la dosis administrada de Decitabina (fármaco intacto en un 4%) se excreta en la orina.

Información adicional sobre poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, el sexo, la edad ni la raza sobre la farmacocinética de Decitabina. La información relativa a las poblaciones especiales se determinó a partir de los datos farmacocinéticos de los 3 estudios citados anteriormente y de un estudio de Fase I realizado en sujetos con SMD (N = 14; 15 mg/m² x 3 horas cada 8 horas x 3 días).

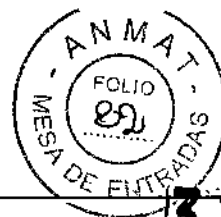
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



Ancianos

El análisis de farmacocinética poblacional demostró que la farmacocinética de Decitabina no depende de la edad (intervalo de edad estudiado de 40 a 87 años; mediana de 70 años).

Sexo

El análisis de la farmacocinética poblacional de Decitabina no mostró diferencias clínicamente importantes entre los varones y mujeres.

Raza

La mayoría de los pacientes estudiados eran de raza blanca. Sin embargo, el análisis de farmacocinética poblacional de Decitabina indicó que la raza no tenía efectos aparentes sobre la exposición a Decitabina.

Insuficiencia hepática

La FC de Decitabina no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados de un estudio de equilibrio de masas en el ser humano y los experimentos *in vitro* mencionados anteriormente indican que es improbable que las enzimas del CYP intervengan en el metabolismo de Decitabina. Además, los pocos datos obtenidos en el análisis de FC poblacional indicaron que no existe dependencia significativa de ningún parámetro de FC de la concentración de bilirrubina total a pesar de una amplia variedad de niveles de bilirrubina total. Por tanto, no es probable que la exposición a Decitabina resulte afectada en los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal

La FC de Decitabina no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de FC poblacional realizado con los pocos datos de Decitabina disponibles indicó que no existe dependencia significativa de los parámetros FC del clearance de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por tanto, no es probable que la exposición a Decitabina resulte afectada en los pacientes con deterioro de la función renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Síndrome Mielodisplásico

Existen dos regímenes para la administración de **DALUNISE®**. Para ambos regímenes 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.

Se deben realizar recuentos celulares plasmáticos completos y de plaquetas según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo. Deberán determinarse el hepatograma y la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento.

Régimen de tratamiento - Opción 1

Administración de **DALUNISE®** a una dosis de 15 mg/m² administrada por perfusión intravenosa continua durante 3 horas, repetida cada 8 horas, durante 3 días. Este ciclo debe repetirse cada 6 semanas. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $\geq 1.000/\mu\text{l}$ plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$) de un ciclo previo de tratamiento con **DALUNISE®** requiere más de 6 semanas, entonces deberá retrasarse el siguiente ciclo de terapia con **DALUNISE®** y se debe reducir la dosis según el siguiente algoritmo:

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

- **Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas:**
Se debe retrasar la administración de **DALUNISE®** hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir en forma transitoria a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al reiniciar la terapia.
- **Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas:**
Se debe evaluar si el paciente presenta progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en ausencia de progresión, la dosis de **DALUNISE®** se debe demorar hasta 2 semanas más y la dosis debe ser reducida a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al reiniciar la terapia; esta dosis puede mantenerse o aumentarse en los ciclos subsiguientes según indicación médica.

Régimen de tratamiento - Opción 2

Administración de **DALUNISE®** a una dosis de 20 mg/m² administrada por perfusión intravenosa continua durante 1 hora, repetida una vez al día, durante 5 días. Este ciclo debe repetirse cada 4 semanas. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

Si ocurre mielosupresión, los subsiguientes ciclos de tratamiento con **DALUNISE®** deben demorarse hasta que se observe la recuperación hematológica (RAN \geq 1000/ μ ly plaquetas \geq 50000/ μ l).

Leucemia mieloide aguda

En un ciclo de tratamiento, **DALUNISE®** se administra en una dosis de 20 mg/m² de superficie corporal mediante perfusión intravenosa durante 1 hora al día durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe superar los 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no podrá ser mayor de 100 mg/m². Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. El ciclo se repetirá cada 4 semanas, en función de la respuesta clínica del paciente y de la toxicidad observada. Se recomienda tratar a los pacientes durante un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, se puede tardar más de 4 ciclos en conseguir una remisión parcial o completa. El tratamiento puede ser continuado mientras el paciente muestre respuesta, siga beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos) no han regresado a los valores previos al primer tratamiento o si aparece progresión de la enfermedad (el recuento de blastos periféricos está aumentando o el recuento de blastos en la médula ósea está empeorando), se considerará que el paciente no ha respondido y se deben considerar opciones terapéuticas alternativas a **DALUNISE®**.

Tratamiento de la mielosupresión y otras complicaciones relacionadas

La mielosupresión y los acontecimientos adversos relacionados con ella (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son frecuentes en los pacientes con LMA tratados y sin tratar. Las complicaciones de la mielosupresión comprenden infecciones y hemorragias. El tratamiento puede retrasarse a criterio del médico responsable si el paciente presenta complicaciones asociadas a mielosupresión, como las que se describen a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura \geq 38,5°C y recuento absoluto de neutrófilos $<$ 1.000/ μ l).
- Infección vírica, bacteriana o micótica activa (es decir, con necesidad de antiinfecciosos intravenosos o de tratamiento de soporte exhaustivo).
- Hemorragia (digestiva, genitourinaria, pulmonar con plaquetas $<$ 25.000/ μ l o cualquier hemorragia que afecte al sistema nervioso central).

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



El tratamiento con **DALUNISE®** podrá reanudarse una vez que estas infecciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (antiinfecciosos, transfusiones o factores de crecimiento).

328/51

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de Decitabina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

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. Si se produce un empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser estrechamente vigilados.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Toxicidades no hematológicas

Luego del primer ciclo de tratamiento con **DALUNISE®**, si se presentaran algunas de las siguientes toxicidades no hematológicas, no se debe reiniciar el tratamiento **DALUNISE®** hasta que la toxicidad haya sido resuelta: 1) creatinina sérica ≥ 2 mg/dl; 2) SGPT o bilirrubina total ≥ 2 veces el límite superior normal; y 3) infección activa o no controlada.

Uso en pacientes geriátricos

Por lo general los pacientes geriátricos recibieron 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.

Forma de administración

DALUNISE® se administra mediante perfusión intravenosa. No se precisa un catéter intravenoso central.

Preparación de DALUNISE®

DALUNISE® es una droga citotóxica y, como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipula y prepara **DALUNISE®**. Se deben aplicar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de drogas antineoplásicas.

DALUNISE® se debe reconstituir en forma aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección; después de la reconstitución, cada ml contiene aproximadamente 5,0 mg de **DALUNISE®** a pH 6,3-7,3.

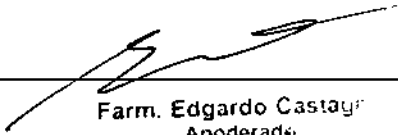
Inmediatamente después de la reconstitución, la solución se debe diluir con solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, solución dextrosada para inyección al 5% o solución Ringer Lactato para inyección, a una concentración final de la droga entre 0,1 – 1,0 mg/ml. A menos que se use dentro de los 15 minutos de la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada utilizando soluciones frías (2°C – 8°C) y almacenarse a 2°C – 8°C por hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

DALUNISE® no se debe perfundir a través del mismo acceso/vía intravenosa con otros medicamentos.

Los productos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente en búsqueda de partículas y coloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si se observan partículas o coloración.

CONTRAINDICACIONES

d
n
Marzo/2013


Farm. Edgardo Castañer
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

6

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



DALUNISE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Decitabina o a algunos de sus excipientes.

3285

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

El tratamiento con Decitabina está asociado a neutropenia y trombocitopenia. Se deben realizar recuentos celulares plasmáticos completos y de plaquetas según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo. 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE 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 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 subyacente del SMD.

La mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y las hemorragias que se producen en los pacientes con LMA, pueden empeorar con el tratamiento con Decitabina. En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tenían mielosupresión de Grado 3/4 en el momento basal. Se observó empeoramiento de la mielosupresión en la mayoría de los pacientes con alteraciones de Grado 2 en el momento basal, y más frecuentemente que en pacientes con alteraciones de Grado 1 ó 0 en el momento basal. La mielosupresión causada por Decitabina es reversible. Se realizarán hemogramas y recuentos de plaquetas periódicamente, cuando esté clínicamente indicado y antes de cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se puede interrumpir el tratamiento con Decitabina o instaurar medidas de apoyo.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de Decitabina en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución durante la administración de Decitabina a pacientes con insuficiencia hepática así como realizar controles estrictos a estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha establecido el uso de Decitabina en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución durante la administración de Decitabina a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina [CrCl] < 30 ml/min), así como realizar controles estrictos.

Enfermedad cardíaca

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos, y por tanto, no se han establecido la seguridad ni eficacia de Decitabina en estos pacientes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y evitar quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Decitabina. Se desconoce el período que debe

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



transcurrir después del tratamiento con Decitabina antes de que sea seguro concebir. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban tratamiento con Decitabina, y durante tres meses posteriores a la finalización del mismo.

3285

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Decitabina en mujeres embarazadas. Los estudios han revelado que Decitabina es teratógena en ratas y ratones. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Basándose en los resultados de los estudios en animales y en su mecanismo de acción, Decitabina no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos eficaces. Si se usa Decitabina durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Decitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Decitabina está contraindicada durante la lactancia; por tanto, si se necesita tratamiento con Decitabina, se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No existen datos en seres humanos acerca del efecto de Decitabina sobre la fertilidad. En estudios preclínicos realizados en animales, Decitabina afectó a la fertilidad masculina y fue mutágeno. Debido a la posibilidad de infertilidad como consecuencia del tratamiento con Decitabina, los hombres deben recibir asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides y las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre la crioconservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con Decitabina.

Análisis de laboratorio

Se deben realizar recuentos celulares plasmáticos completos y de plaquetas según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo. Deberán determinarse el hepatograma y la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento.

Interacciones con otras drogas

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa 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 Decitabina (por ejemplo citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos medicamentos se combinan con Decitabina.

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante sobre Decitabina

No se espera que se produzcan interacciones metabólicas mediadas por el citocromo P450 (CYP) dado que el metabolismo de Decitabina no está mediado por este sistema, sino por desaminación oxidativa.

Efecto de Decitabina sobre los medicamentos administrados en forma concomitante

Teniendo en cuenta su escasa unión a proteínas plasmáticas *in vitro* (<1%), es improbable que Decitabina impida la unión a las proteínas plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante. Se ha demostrado que Decitabina es un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp *in vitro*, por lo que no se espera que afecte a los medicamentos administrados concomitantemente cuyo transporte está mediado por la P-gp.

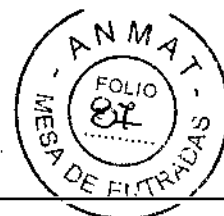
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castañeda
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



328'5'

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con 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 I5178Y, y se produjeron mutaciones en un transgen lac-I de *Escherichia coli* en el ADN colónico de ratones tratados con Decitabina. Decitabina causó rearrreglos cromosómicos en larvas de mosca 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 (intraperitoneal) de 3 mg/m² (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 expuestos *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 ratones macho administrados con inyecciones IP de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m² de Decitabina (aproximadamente 0,3% a 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 determinaciones hematológicas (recuentos de glóbulos blancos y hemoglobina). Se observó reducción en el peso de los testículos, histología anormal y disminución significativa en el número de espermatozoides con dosis $\geq 0,3$ mg/m². En hembras apareadas con machos administrados con $\geq 0,3$ mg/m² de Decitabina, se redujo el porcentaje de embarazos y aumentó significativamente la pérdida previa a la implantación.

Uso en Pediatría

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

Uso en Geriatría

En un estudio de fase 3 se incluyeron pacientes de 65 años de edad o mayores, entre los expuestos a Decitabina. No se observaron diferencias generales respecto a la seguridad o efectividad entre estos individuos e individuos más jóvenes. Otro estudio clínico informado no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes, pero no puede descartarse la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Decitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se debe advertir a los pacientes que puedan experimentar efectos adversos como anemia durante el tratamiento. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico y controlado evaluó a 170 pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) que cumplieran con los criterios de clasificación Francés-Americano-Británico (FAB) y con puntuaciones de pronóstico Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto Riesgo, según el Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS). Se randomizaron 89 pacientes a la terapia con Decitabina más una terapia de apoyo (sólo 83 recibieron Decitabina) y 81 a la terapia de apoyo solamente. No estaba previsto incluir a pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA). De los 170 pacientes incluidos en el estudio, la revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 12 pacientes (9 en el grupo tratado con Decitabina y tres en el grupo tratado con terapia de apoyo) tenían

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagn.
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

9

diagnóstico de LMA al inicio. La demografía basal y otras características de los pacientes en la población a tratar fueron similares entre ambos grupos, según se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Demografía basal y otras características de los pacientes

Demografía u otras características de los pacientes	Decitabina N = 89	Terapia de apoyo N = 81
Edad (años)		
Media (±DE)	69±10	67±10
Mediana (RIC)	70 (65 – 76)	70 (62 – 74)
(Rango: mín-máx)	(31 – 85)	(30 – 82)
Sexo n (%)		
Masculino	59 (66)	57 (70)
Femenino	30 (34)	24 (30)
Raza n (%)		
Blanca	83 (93)	76 (94)
Negra	4 (4)	2 (2)
Otra	2 (2)	3 (4)
Semanas desde el diagnóstico de SMD		
Media (±DE)	86±131	77±119
Mediana (RIC)	29 (10 – 87)	35 (7 – 98)
(Rango: mín-máx)	(2 – 667)	(2 – 865)
Terapia previa para SMD n (%)		
Sí	27 (30)	19 (23)
No	62 (70)	62 (77)
Estado de transfusión de glóbulos rojos n (%)		
Independiente	23 (26)	27 (33)
Dependiente	66 (74)	54 (67)
Estado de transfusión de plaquetas n (%)		
Independiente	69 (78)	62 (77)
Dependiente	20 (22)	19 (23)
Clasificación IPSS n (%)		
Intermedio-1	28 (31)	24 (30)
Intermedio-2	38 (43)	36 (44)
Alto riesgo	23 (26)	21 (26)
Clasificación FAB n (%)		
AR	12 (13)	12 (15)
ARSA	7 (8)	4 (5)
AREB	47 (53)	43 (53)
AREB-t	17 (19)	14 (17)
LMMC	6 (7)	8 (10)

Los pacientes randomizados al grupo tratado con Decitabina, recibieron Decitabina por perfusión intravenosa a una dosis de 15 mg/m² 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 del estudio fueron el porcentaje de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) y el tiempo hasta LMA o muerte. Las respuestas se clasificaron empleando los criterios del Grupo Internacional de Trabajo de SMD (IWG); se requirió que los pacientes sean independientes de transfusión de glóbulos rojos y plaquetas durante el tiempo de respuesta. Los criterios de respuesta se proporcionan en la Tabla 4:

Tabla 4: Criterios de respuesta para el estudio en fase 3*

328'5'

Respuesta completa (RC) ≥ 8 semanas	Médula ósea	En aspirados repetidos: <ul style="list-style-type: none"> • < 5% mieloblastos • Sin cambios displásicos
	Sangre periférica	En todas las muestras durante la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 11 g/dl (sin transfusión ni eritropoyetina) • RAN ≥ 1500/μl (sin factor de crecimiento) • Plaquetas ≥ 100000/μl (sin agente trombopoyético) • Sin blastos ni displasia
Respuesta parcial (RP) ≥ 8 semanas	Médula ósea	En aspirados repetidos: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% de disminución de blastos respecto a los valores anteriores al tratamiento • O • Mejoría hacia un SMD menos avanzado según la clasificación FAB
	Sangre periférica	Igual que para Respuesta Completa

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

El porcentaje de respuesta global (RC+RP) en la población a tratar fue del 17% en pacientes tratados con Decitabina y del 0% en el grupo tratado con terapia de apoyo ($p < 0,001$). (Ver Tabla 5) El porcentaje de respuesta general fue de 21% (12/56) en los pacientes tratados con Decitabina considerados evaluables para la respuesta (es decir, aquellos pacientes con SMD confirmado patológicamente al inicio que recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento). La duración media de respuesta (rango) para los pacientes que respondieron a Decitabina 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 Decitabina que respondieron lo hicieron en el cuarto ciclo. Se observó beneficio en un 13% adicional de los pacientes tratados con Decitabina que habían tenido mejoría hematológica, definido como una respuesta menor a la RP de duración de al menos 8 semanas, en comparación con el 7% de los pacientes tratados con terapia de apoyo. El tratamiento con Decitabina no demoró en forma significativa el tiempo promedio hasta LMA o muerte respecto la terapia de apoyo.

Tabla 5: Análisis de la respuesta

Parámetro	Decitabina N = 89	Terapia de apoyo N = 81
Porcentaje de respuesta global (RC+RP) [†]	15 (17%)**	0 (0%)
Respuesta completa (RC)	8 (9%)	0 (0%)
Respuesta parcial (RP)	7 (8%)	0 (0%)
Duración de la respuesta		
Tiempo medio hasta la respuesta (RC+RP)		
Días (rango)	93 (55 – 272)	N/A
Duración media de la respuesta (RC+RP)		
Días (rango)	288 (116 – 388)	N/A

** Valor $p < 0,001$ en el Ensayo Exacto de Fisher bilateral comparando Decitabina vs. Terapia de apoyo.

[†] En el plan de análisis estadístico, se requirió un valor $p < 0,024$ para lograr significancia estadística.

Todos los pacientes con una RC o RP fueron independientes a las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en ausencia de factores de crecimiento.

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

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección****Estudio de rama única**

Se condujeron tres estudios abiertos multicéntricos de grupo único para evaluar la seguridad y eficacia de Decitabina en pacientes con SMD de cualquiera de los subtipos FAB. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, 99 pacientes con puntuaciones de pronóstico IPSS Intermedio-1, Intermedio-2 o Alto Riesgo recibieron Decitabina por perfusión intravenosa a dosis de 20 mg/m² durante 1 hora, de forma diaria, los días 1 a 5 de la semana 1 cada 4 semanas (1 ciclo). Los resultados fueron consistentes con los resultados obtenidos en el ensayo controlado, y se resumen en la Tabla 7.

32851**Tabla 6: Demografía basal y otras características de los pacientes**

Demografía u otras características de los pacientes	Decitabina N = 99
Edad (años)	
Media (±DE)	71 ± 9
Mediana (Rango: mín-máx)	72 (34 - 87)
Sexo n (%)	
Masculino	71 (72)
Femenino	28 (28)
Raza n (%)	
Blanca	86 (87)
Negra	6 (6)
Asiática	4 (4)
Otra	3 (3)
Días desde el diagnóstico de SMD hasta la primera dosis	
Media (±DE)	444 ± 626
Mediana (Rango: mín-máx)	154 (7 - 3079)
Terapia previa para SMD n (%)	
Sí	27 (37)
No	72 (73)
Estado de transfusión de glóbulos rojos n (%)	
Independiente	33 (33)
Dependiente	66 (67)
Estado de transfusión de plaquetas n (%)	
Independiente	84 (85)
Dependiente	15 (15)
Clasificación IPSS n (%)	
Bajo riesgo	1 (1)
Intermedio-1	52 (53)
Intermedio-2	23 (23)
Alto riesgo	23 (23)
Clasificación FAB n (%)	
AR	20 (20)
ARSA	17 (17)
AREB	45 (45)
AREB-t	6 (6)
LMMC	11 (11)

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



3285

Tabla 7: Análisis de la respuesta

Parámetro	Decitabina N = 99
Porcentaje de respuesta global (RC+RP) ¹	16 (16%)
Respuesta completa (RC)	15 (15%)
Respuesta parcial (RP)	1 (1%)
Duración de la respuesta	
Tiempo medio hasta la respuesta (RC+RP)	162 (50 – 267)
Días (rango)	
Duración media de la respuesta (RC+RP)	443 (72 – 722+)
Días (rango)	

+Indica observación restringida.

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

El uso de Decitabina se investigó en otro ensayo de Fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico (DACO-016) en sujetos con diagnóstico reciente de LMA *de novo* o secundaria según la clasificación de la OMS. Decitabina (n=242) se comparó con un tratamiento de elección (TE, n=243) que consistió, dependiendo de la elección del paciente con asesoramiento del médico, en tratamiento de apoyo solo (n=28; 11,5%) o 20 mg/m² de citarabina por vía subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos, repetido cada 4 semanas (n=215; 88,5%). Decitabina se administró en una perfusión intravenosa de 20 mg/m² durante 1 hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetida cada 4 semanas.

No se incluyeron en el estudio sujetos que se consideraban candidatos a la quimioterapia de inducción convencional, como demuestran las siguientes características basales. La mediana de edad de la población por intención de tratar (IT) era de 73 años (intervalo de 64 a 91 años). El 36% de los sujetos presentaban características citogenéticas de riesgo intermedio. No se incluyó en el estudio a pacientes con citogenética favorable. El 25% de los sujetos presentaban un estado funcional del ECOG \geq 2. El 81% de los sujetos padecían enfermedades concomitantes importantes (por ejemplo, infección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar). El número de pacientes tratados con Decitabina por grupo étnico fue de 209 blancos (86,4%) y 33 asiáticos (13,6%).

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. El criterio de valoración secundario fue la tasa de remisiones completas, que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia sin acontecimientos fueron criterios de valoración terciarios.

La mediana de la supervivencia global en la población por intención de tratar fue de 7,7 meses en los sujetos tratados con Decitabina en comparación con 5,0 meses en los del grupo de TE [índice de riesgo = 0,85; (IC del 95%: 0,69; 1,04); valor p = 0,1079]. La diferencia no alcanzó significación estadística; sin embargo, se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia, con una reducción del riesgo de muerte del 15%, en los sujetos del grupo de Decitabina (Figura 1). Cuando se censuró con respecto al tratamiento posterior con modificadores de la enfermedad (es decir, quimioterapia de inducción o hipometilantes), el análisis de la supervivencia global reveló una reducción del riesgo de muerte del 20% en los sujetos del grupo de Decitabina [índice de riesgo = 0,80; (IC del 95%: 0,64; 0,99), valor p = 0,0437].

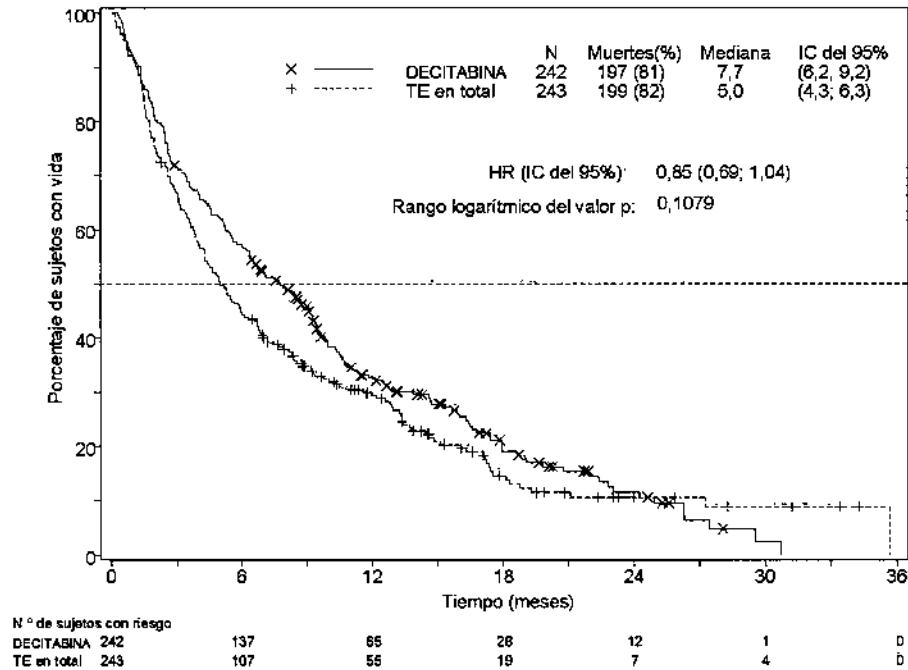
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

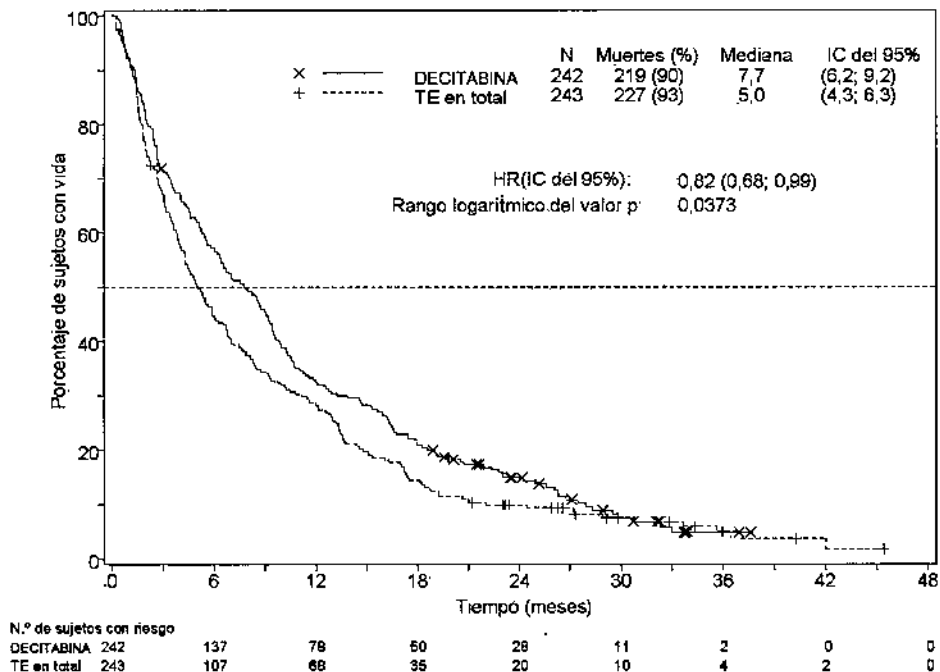
13

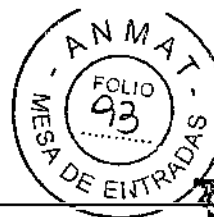
Figura 1: Supervivencia global (población por intención de tratar)



En un análisis que incluyó los datos de supervivencia de 1 año adicional, el efecto de Decitabina en la supervivencia global demostró una mejoría clínica en comparación con el grupo de TE (7,7 meses frente a 5,0 meses, respectivamente; índice de riesgo = 0,82; IC del 95%: 0,68; 0,99, valor nominal de p = 0,0373, Figura 2).

Figura 2: Análisis de los datos de supervivencia global (Población por intención de tratar)





3285

En base al análisis inicial realizado en la población por intención de tratar, se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión completa (RC + RCp) a favor de los sujetos del grupo de Decitabina, 17,8% (43/242), en comparación con el grupo de TE, 7,8% (19/243); diferencia entre los tratamientos del 9,9% (IC del 95%: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta en los pacientes que alcanzaron una RC o una RCp fueron de 4,3 y 8,3 meses, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente más prolongada en los sujetos del grupo de Decitabina, 3,7 meses (IC del 95%: 2,7; 4,6) en comparación con los sujetos del grupo TE, 2,1 meses (IC del 95%: 1,9; 3,1); índice de riesgo 0,75 (IC del 95%: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Estos resultados, así como otros criterios de valoración, se observan en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Otros criterios de valoración de la eficacia del estudio DACO-016 (población IT)

Resultados	Decitabina N = 242	TE (grupo combinado) N = 243	Valor p
RC + RCp	43 (17,8%)	19 (7,8%)	0,0011
	RP = 2,5 (1,40; 4,78) ^b		
RC	38 (15,7%)	18 (7,4%)	-
SLE ^a	3,5 (2,5; 4,1) ^b	2,1 (1,9; 2,8) ^b	0,0025
	IR = 0,75 (0,62; 0,90) ^b		
SLP ^a	3,7 (2,7; 4,6) ^b	2,1 (1,9; 3,1) ^b	0,0031
	IR = 0,75 (0,62; 0,91) ^b		

RC = remisión completa; RCp = remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta, SLE = supervivencia libre de enfermedad, SLP = supervivencia libre de progresión, RP = razón de probabilidades, IR = índice de riesgo.

- = No evaluable

^a Indicado como mediana en meses

^b Intervalos de confianza del 95%

Las tasas de supervivencia global y de remisión completa en los subgrupos preespecificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación de Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], edad, tipo de LMA y recuento basal de blastocitos en médula ósea) coincidieron con los resultados obtenidos en la población total del estudio.

Los sujetos tratados con Decitabina (11%, 24/223) experimentaron un empeoramiento de la hiperglucemia en comparación con los sujetos del grupo de TE (6%, 13/212).

También se evaluó el uso de Decitabina como tratamiento inicial en un estudio de Fase II abierto, con un solo grupo (DACO-017) en 55 sujetos de más de 60 años con LMA según la clasificación de la OMS. El criterio de valoración principal fue la tasa de remisiones completas (RC), que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. El criterio de valoración secundario del estudio fue la supervivencia global. Decitabina se administró en una perfusión intravenosa de 20 mg/m² durante 1 hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetida cada 4 semanas. En el análisis por intención de tratar, se observó una tasa de RC del 23,6% (IC del 95%: 13,2; 37) en 13/55 pacientes tratados con Decitabina. La mediana de tiempo hasta la RC fue de 4,1 meses y la mediana de la duración de la RC, de

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



18,2 meses. La mediana de supervivencia global en la población por intención de tratar fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7; 11,5).

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de Decitabina en pacientes con leucemia promielocítica aguda o leucemia del SNC.

REACCIONES ADVERSAS

Síndrome Mielodisplásico:

Reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia: neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, piroxia, náuseas, tos, petequias, constipación, diarrea, e hiperglucemia.

Reacciones adversas que con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) causaron una intervención clínica en el grupo tratado con Decitabina de un ensayo de fase 3:

- **Discontinuación:** trombocitopenia, neutropenia, neumonía, infección por el complejo *Mycobacterium avium*, paro cardiorrespiratorio, aumento de la bilirrubina plasmática, hemorragia intracraneana, resultados anormales de función hepática.
- **Demora de la dosis:** neutropenia, edema pulmonar, fibrilación auricular, infección de la vía central, neutropenia febril.
- **Reducción de la dosis:** neutropenia, trombocitopenia, anemia, letargo, edema, taquicardia, depresión, faringitis.

Discusión de la información sobre reacciones adversas

Decitabina se estudió en estudios de grupo único y en un estudio controlado vs. terapia de apoyo. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Decitabina en los pacientes en un ensayo de SMD, en el cual recibieron 15 mg/m² por vía intravenosa cada 8 horas durante 3 días, cada 6 semanas. El número promedio de ciclos de Decitabina fue de 3 (entre 0 y 9).

La Tabla 9 presenta todos los eventos adversos, sin tener en cuenta la causalidad, observados en al menos el 5% de los pacientes en el grupo tratado con Decitabina y en un porcentaje mayor que en el grupo tratado con terapia de apoyo.

Tabla 9: Eventos adversos, sin tener en cuenta la causalidad, observados en al menos 5% de los pacientes en el grupo tratado con Decitabina y en un porcentaje mayor que en el grupo tratado con terapia de apoyo, en un estudio clínico de SMD Fase 3

	Decitabina (%)	Terapia de apoyo (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia	90	72
Trombocitopenia	89	79
Anemia	82	74
Neutropenia febril	29	6
Leucopenia	28	14
Linfoadenopatía	12	7
Trombocitopenia	5	1
Trastornos cardíacos		
Edema pulmonar	6	0
Trastornos visuales		

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini 16
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección**

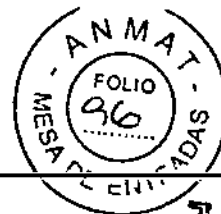
Visión borrosa	6	10
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	16
Constipación	35	14
Diarrea	34	16
Vómitos	25	9
Dolor abdominal	14	6
Petequias en la mucosa oral	13	5
Estomatitis	12	6
Dispepsia	12	1
Ascitis	10	2
Sangrado gingival	8	6
Hemorroides	8	4
Heces blandas	7	4
Ulceraciones en la lengua	7	2
Dísfagia	6	2
Trastornos en partes blandas orales	6	1
Ulceraciones en los labios	5	4
Distensión abdominal	5	1
Dolor abdominal superior	5	1
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	5	0
Glosodinia	5	0
Trastornos generales y en el sitio de administración		
Pirexia	53	28
Edema periférico	25	16
Rigores	22	17
Edema	18	6
Dolor	13	6
Letargia	12	4
Hipersensibilidad	11	0
Caídas	8	4
Disconfort torácico	7	4
Pirexia intermitente	6	4
Malestar	5	1
Crepitaciones	5	1
Eritema en el sitio del catéter	5	1
Dolor en el sitio del catéter	5	0
Tumefacción en el sitio de inyección	5	0
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	14	5
Infecciones e infestaciones		
Neumonía	22	14
Celulitis	12	7
Infección por Cándida	10	1
Infección relacionada al catéter	8	0
Infección del tracto urinario	7	1
Infección por estafilococos	7	0
Candidiasis oral	6	2
Sinusitis	5	2
Bacteriemia	5	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		
Reacciones a la transfusión	7	4

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

17

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección**

Eritema	14	36
Lesiones en la piel	11	4
Prurito	11	2
Alopecia	8	1
Urticaria	6	1
Edema facial	6	0
Trastornos vasculares		
Petequias	39	16
Palidez	23	12
Hipotensión	6	5
Hematomas	5	4

Discusión de las reacciones adversas clínicamente importantes

En el ensayo controlado utilizando Decitabina a dosis de 15 mg/m², administrada por perfusión continua de 3 horas, repetida cada 8 horas durante 3 días, las mayores incidencias de eventos adversos Grado 3 o Grado 4 en el grupo tratado con Decitabina fueron 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. Ocurrieron seis casos de eventos fatales asociados con la enfermedad subyacente y con la mielosupresión (anemia, neutropenia, y trombocitopenia), que fueron considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento medicinal. (Ver **PRECAUCIONES**). 10% de los pacientes tratados con Decitabina discontinuaron la terapia de forma permanente, en comparación a 1% en el grupo tratado con terapia de apoyo.

En un ensayo de rama única se administró Decitabina en dosis de 20 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 h, una vez al día durante 5 días consecutivos, en ciclos de 4 semanas. La **Tabla 10** presenta todos los eventos adversos, sin tener en cuenta la causalidad, observados en al menos 5% de los pacientes.

Tabla 10: Eventos adversos observados en al menos 5% de los pacientes en un estudio clínico de rama única*

	Decitabina (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Anemia	31
Neutropenia febril	20
Leucopenia	6
Neutropenia	38
Pancitopenia	5
Trombocitemia	5
Trombocitopenia	27
Trastornos cardíacos	
Insuficiencia cardíaca congestiva	5
Taquicardia	8
Trastornos del oído y laberinto	
Dolor de oído	6
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	14
Dolor abdominal superior	6
Constipación	30
Diarrea	28
Dispepsia	10

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

19

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección**

3285

Abrasión	5	1
Investigaciones		
Soplo cardíaco	16	11
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	11	9
Aumento de alanino aminotransferasa	10	9
Aumento de urea en sangre	10	1
Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre	8	6
Disminución de albúmina en sangre	7	0
Aumento de bicarbonato en sangre	6	1
Disminución de cloruro en sangre	6	1
Disminución proteínas totales	5	4
Disminución de bicarbonato en sangre	5	1
Disminución de bilirrubina en sangre	5	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiper glucemia	33	20
Hipoalbuminemia	24	17
Hipomagnesemia	24	7
Hipocalemia	22	12
Hiponatremia	19	16
Disminución del apetito	16	15
Anorexia	16	10
Hipercalemia	13	4
Deshidratación	6	5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	20	10
Dolor en extremidades	19	10
Dolor de espalda	17	6
Dolor de la pared torácica	7	1
Disconfort musculoesquelético	6	0
Mialgia	5	1
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	28	14
Mareos	18	12
Hipoestesia	11	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	28	14
Estado de confusión	12	4
Ansiedad	11	10
Trastornos urinarios y renales		
Disuria	6	4
Aumento de la frecuencia urinaria	5	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	40	31
Faringitis	16	7
Crepitación pulmonar	14	1
Disminución de los sonidos respiratorios	10	9
Hipoxia	10	5
Estertores	8	2
Goteo nasal posterior	5	2
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Equimosis	22	15
Rash	19	9

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

18

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección**

Disfagia	5
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	5
Náuseas	40
Dolor oral	5
Estomatitis	11
Dolor de dientes	6
Vómitos	16
Trastornos generales y en el sitio de administración	
Astenia	15
Dolor torácico	6
Escalofríos	16
Fatiga	46
Inflamación de la mucosa	9
Edema	5
Edema periférico	27
Dolor	5
Pirexia	36
Infecciones e infestaciones	
Celulitis	9
Candidiasis oral	6
Neumonía	20
Sinusitis	6
Bacteriemia por estafilococos	8
Abscesos dentales	5
Infección del tracto respiratorio superior	10
Infección del tracto urinario	7
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	
Contusión	9
Investigaciones	
Aumento de bilirrubina en sangre	6
Sonidos respiratorios anormales	5
Disminución de peso	9
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Anorexia	23
Disminución de apetito	8
Deshidratación	8
Hiperglucemia	6
Hipocalemia	12
Hipomagnesemia	5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	17
Dolor de espalda	18
Dolor óseo	6
Espasmos musculares	7
Debilidad muscular	5
Dolor musculoesquelético	5
Mialgia	9
Dolor en extremidades	18
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	21
Cefalea	23
Trastornos psiquiátricos	

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

20

DALUNISE®**Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección**

Ansiedad	9	3285
Estado de confusión	8	
Depresión	9	
Insomnio	14	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		
Tos	27	
Disnea	29	
Epistaxis	13	
Dolor faringo-laríngeo	8	
Efusión pleural	5	
Congestión sinusal	5	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneos		
Piel seca	8	
Equimosis	9	
Eritema	5	
Transpiración nocturna	5	
Petequia	12	
Prurito	9	
Rash	11	
Lesiones en la piel	5	
Trastornos vasculares		
Hipertensión	6	
Hipotensión	11	

* En este estudio de rama única, los investigadores informaron los eventos adversos en base a los signos y síntomas clínicos, más que según anomalías de laboratorio predefinidas. Por lo tanto, no todas las anomalías de laboratorio fueron registradas como eventos adversos.

Discusión de las reacciones adversas clínicamente importantes

En el estudio de rama única, donde se administró Decitabina en dosis de a 20 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 h, una vez al día durante 5 días consecutivos, las mayores incidencias de eventos adversos Grado 3 o Grado 4 fueron: neutropenia (37%), trombocitopenia (24%) y anemia (22%). 78% de los pacientes necesitaron demorar la dosis; la duración media de este retraso fue de 7 días, y el mayor porcentaje de retrasos fue debido a la toxicidad hematológica. La toxicidad hematológica y las infecciones fueron las causas más frecuentes de retraso e interrupción de la dosis. Ocurrieron ocho casos fatales debidos a infección o sangrado (siete de los cuales se produjeron bajo la condición clínica de mielosupresión) que se consideraron al menos posiblemente relacionados al tratamiento. 19% de los pacientes discontinuaron la terapia permanentemente debido a los eventos adversos.

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

Otros eventos adversos serios que ocurrieron en pacientes que recibían Decitabina, sin tener en cuenta la causalidad, no mencionados previamente en las **Tablas 2 y 3** incluyen:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: mielosupresión, esplenomegalia.

Trastornos cardíacos: Infarto de miocardio, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.

Trastornos gastrointestinales: Dolor gingival, hemorragia gastrointestinal superior.

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

21

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



3285

Trastornos generales y del sitio de administración: Dolor torácico, hemorragia en el sitio del catéter.

Trastornos hepatobiliares: Colecistitis.

Infecciones e infestaciones: Infección fúngica, sepsis, aspergilosis broncopulmonar, absceso peridiverticular, infección del tracto respiratorio, infección pulmonar por *Pseudomonas*, infección por el complejo *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 mediastínicos: Hemoptisis, infiltración pulmonar, embolia pulmonar, paro respiratorio, masa pulmonar.

Reacción alérgica: Se ha informado hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a Decitabina en un ensayo fase 2.

Experiencia postcomercialización

Durante el uso postcomercialización de Decitabina, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda).

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Leucemia Mieloide Aguda

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 35\%$) notificadas durante el tratamiento con Decitabina son pirexia, anemia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron neumonía, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y anemia.

En estudios clínicos, el 30% de los pacientes tratados con Decitabina y el 25% de los pacientes tratados en el grupo comparador sufrieron efectos adversos con un resultado de muerte durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento del estudio.

En el grupo de tratamiento de Decitabina, hubo una incidencia mayor de la interrupción del tratamiento en mujeres que en hombres debido a acontecimientos adversos (43% vs 32%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en 293 pacientes con LMA tratados con Decitabina se resumen en la **Tabla 11**. En la siguiente tabla se recogen los datos de los estudios clínicos en pacientes con LMA. Las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

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

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

22

Tabla 11: Reacciones adversas identificadas con Decitabina

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacción adversa al fármaco	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3/4 ^a (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*	24	20
		Infección urinaria*	15	7
	Frecuentes	Shock séptico*	6	4
		Sepsis*	9	8
		Sinusitis	3	1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril*	34	32
		Neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia ^b	41	38
		Anemia	38	31
	Poco frecuentes	Leucopenia	20	18
	Pancitopenia*	<1	<1	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica ^c	1	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis	14	2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	31	2
		Vómitos	18	1
		Náuseas	33	<1
	Frecuentes	Estomatitis	7	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	NP
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre	48	9

^a Peor Grado según los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute.

^b Se incluye hemorragia asociada a trombocitopenia, incluidos casos mortales.

^c Se incluyen los términos preferentes hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye los acontecimientos con desenlace mortal.

NP = No procede

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

3285

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes asociadas al tratamiento con Decitabina fueron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con infecciones, como shock séptico, sepsis y neumonía, en pacientes tratados con Decitabina.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal, como hemorragia en el sistema nervioso central (SNC; 2%) y hemorragia digestiva (2%), en el contexto de una trombocitopenia grave, en pacientes tratados con Decitabina.

Las reacciones adversas hematológicas se deben tratar mediante controles periódicos con hemogramas completos y la administración precoz de tratamientos de apoyo según sea necesario. En caso de neutropenia y transfusiones en caso de anemia o trombocitopenia, los tratamientos de apoyo comprenden la administración de antibióticos profilácticos y/o apoyo con factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto conocido para la sobredosis con Decitabina. Las dosis más altas están asociadas con un aumento de la mielosupresión, incluyendo trombocitopenia y neutropenia prolongada. Se deben tomar medidas de apoyo estándares en el caso de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con el hospital más cercano, o consultar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-2247/6666

Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655 / 4801-7767

PRESENTACIÓN

DALUNISE® / DECITABINA 50 mg, Polvo Liofilizado para Inyección:

Cada envase contiene 1 frasco ampolla de dosis única, conteniendo 50 mg de Decitabina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

Solución reconstituida: A menos que se use dentro de los 15 minutos de la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada utilizando soluciones frías (2°C – 8°C) y almacenarse a 2°C– 8°C por hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

24

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

328'5'

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.852

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

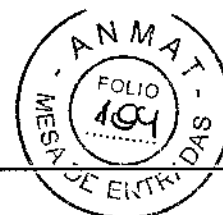
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

25

DALUNISE®
Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



PROYECTO DE RÓTULO: Estuche

3285

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Decitabina 50,0 mg. Excipientes: Fosfato diácido de potasio, Hidróxido de sodio.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.852

Lote N°:


Fecha de vencimiento: *

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Marzo/2013


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

26

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



PROYECTO DE RÓTULO: Etiqueta

326

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

Cada frasco ampolla contiene:

Decitabina 50,0 mg. Excipientes c.s.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

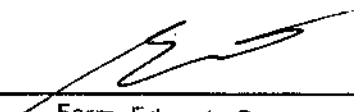
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°: 56.852

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

Marzo/2013


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

3285

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyección

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- ❖ Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- ❖ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ❖ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ❖ Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

Contenido

1. Qué es **DALUNISE®** y para que se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **DALUNISE®**?
3. Cómo usar **DALUNISE®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **DALUNISE®**
6. Presentación de **DALUNISE®**

1. Qué es *DALUNISE®* y para qué se utiliza?

Qué es DALUNISE®?

DALUNISE® contiene el principio activo "decitabina". Es un medicamento contra el cáncer.

Para qué se utiliza el Dalunise®?

DALUNISE® se utiliza para tratar dos tipos de cáncer llamados "Leucemia Mieloide Aguda" o "LMA" y "Síndrome Mielodisplásico" o "SMD". Estos tipos de cáncer afectan a las células sanguíneas. Se le administrará ***DALUNISE®*** cuando se le diagnostique por primera vez LMA o SMD.

Cómo actúa DALUNISE®?

DALUNISE® actúa impidiendo el crecimiento y también destruyendo las células cancerosas. Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa ***DALUNISE®*** o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

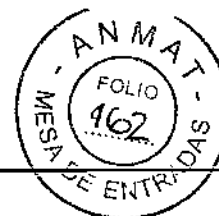
Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgetina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DALUNISE®

Decitabina 50 mg, polvo liofilizado para inyección



2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **DALUNISE®**?

3285

No use **DALUNISE®:**

- ❖ Si es alérgico a Decitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- ❖ Si está amamantando.

Si no está seguro de si las condiciones anteriores le aplican a usted, consulte a su médico antes de utilizar **DALUNISE®**.

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **DALUNISE®** si tiene:

- ❖ Número bajo de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- ❖ Una infección.
- ❖ Una enfermedad hepática.
- ❖ Un trastorno renal grave.
- ❖ Un trastorno cardíaco.

Si no está seguro de si las condiciones anteriores le aplican a usted, consulte a su médico antes de utilizar **DALUNISE®**.

Niños y adolescentes

DALUNISE® no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de **DALUNISE® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y plantas medicinales. **DALUNISE®** puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar la manera en que **DALUNISE®** actúa.

Pruebas o controles

Se le harán análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con **DALUNISE®** y al comienzo de cada ciclo de tratamiento. Estas pruebas sirven para comprobar que:

- ❖ Tiene suficientes células sanguíneas.
- ❖ El hígado y los riñones funcionan correctamente.

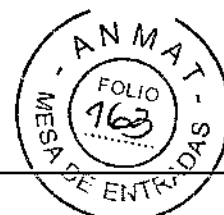
Embarazo y lactancia

- ❖ Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- ❖ No debe utilizar **DALUNISE®** si está embarazada porque puede dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con **DALUNISE®**.

Marzo/2013

Farm. Edgardo Castagna
Apederado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



- ❖ No puede amamantar a su hijo si está utilizando **DALUNISE®**, ya que no se sabe si el medicamento pasa a la leche materna.

3285

Fertilidad masculina y femenina y anticoncepción

- ❖ Los hombres no deben engendrar hijos mientras estén recibiendo **DALUNISE®**.
- ❖ Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de haber suspendido el tratamiento.
- ❖ Consulte a su médico si desea conservar su semen antes de comenzar el tratamiento.
- ❖ Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. No se conoce cuándo es seguro para las mujeres quedar embarazadas después que se haya suspendido el tratamiento.
- ❖ Consulte con su médico si desea congelar sus óvulos antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que se sienta cansado o débil después del uso de **DALUNISE®**. Si es así, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

DALUNISE® contiene potasio y sodio

- ❖ Este medicamento contiene potasio. Si usted presenta deterioro de la función renal o sigue una dieta con control de potasio, debe tenerlo en cuenta.
- ❖ Este medicamento contiene sodio. Si usted sigue una dieta con control de sodio, debe tenerlo en cuenta.

3. Cómo usar DALUNISE®?

DALUNISE® le será administrado por un médico o enfermero preparado para administrar este tipo de medicamento.

Dosis recomendada y forma de administración

- ❖ Su médico calculará su dosis de **DALUNISE®**, que dependerá de su estatura y peso (superficie corporal).
- ❖ La dosis de **DALUNISE®** que reciba será:

Patología	Dosis	Forma de administración
LMA	20 mg/m ²	Perfusión intravenosa durante 1 hora durante 5 días consecutivos. Este ciclo debe repetirse cada 4 semanas.
SMD	Opción 1: 15 mg/m ²	Perfusión intravenosa durante 3 horas, repetida cada 8 horas, durante 3 días. Este ciclo debe repetirse cada 6 semanas.
	Opción 2: 20 mg/m ²	Perfusión intravenosa durante 1 hora durante 5 días consecutivos. Este ciclo debe repetirse cada 4 semanas.



3285

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- ❖ Fiebre: puede ser un signo de una infección causada por niveles bajos de glóbulos blancos (muy frecuente).
- ❖ Dolor en el pecho o dificultad para respirar (con o sin fiebre o tos): pueden ser signos de una infección de los pulmones llamada "neumonía" (muy frecuente).
- ❖ Hemorragia: incluyendo sangre en las heces. Puede ser un signo de hemorragia en el estómago o el intestino (frecuente).
- ❖ Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción cutánea. Se pueden deber a una reacción alérgica (hipersensibilidad) (frecuente).

Otros efectos adversos de DALUNISE® son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- ❖ Infección de orina.
- ❖ Hemorragia o formación de hematomas con mayor facilidad, pueden ser signos de una disminución del número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia).
- ❖ Sensación de cansancio o palidez, pueden ser signos de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).
- ❖ Dolor de cabeza.
- ❖ Hemorragia nasal.
- ❖ Diarrea.
- ❖ Vómitos.
- ❖ Náuseas.
- ❖ Fiebre.

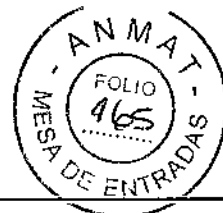
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- ❖ Infección de la sangre provocada por bacterias, puede ser un signo de un nivel bajo de glóbulos blancos.
- ❖ Dolor de nariz o secreción nasal, dolor de los senos nasales.
- ❖ Llagas en la boca o la lengua.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- ❖ Disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia).
- ❖ Placas rojas, elevadas y dolorosas en la piel, fiebre, aumento de los glóbulos blancos, pueden ser signos de "Dermatosis Neutrófila Febril Aguda" o "Síndrome de Sweet".

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.



5. Conservación de DALUNISE®

3285

- ❖ Su médico o enfermero son responsables de la conservación de **DALUNISE®**.
- ❖ Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- ❖ No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- ❖ Conservar a temperatura entre 15°C - 25°C.
- ❖ Luego de la reconstitución, el concentrado debe disolverse inmediatamente utilizando líquidos para perfusión. A menos que se use dentro de los 15 minutos de la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada utilizando soluciones frías (2°C – 8°C) y almacenarse a 2°C – 8°C durante un máximo de 7 horas hasta la administración.
- ❖ Su médico o enfermero es responsable de la correcta eliminación de **DALUNISE®** no utilizado.

6. Presentación de DALUNISE®

Cada envase contiene 1 frasco ampolla de dosis única, conteniendo 50 mg de Decitabina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.852

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, Argentina, o alternativamente en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.