



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10760-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0001-000097-14-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000097-14-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DECINOVA y nombre/s genérico/s DECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF - 24/04/2017 12:05:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 24/04/2017 12:05:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 29/11/2016 12:37:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 29/11/2016 12:37:23 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF - 19/07/2017 12:38:10 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000097-14-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.10.12 14:00:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.12 14:01:05 -0300'

DECINOVA
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
Para administración endovenosa

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información útil para usted:

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede dañarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es DECINOVA y para qué se utiliza
2. Antes de usar DECINOVA
3. Cómo usar DECINOVA
4. Los posibles efectos adversos
5. Cómo conservar DECINOVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES DECINOVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es DECINOVA?

DECINOVA contiene el principio activo Decitabina. Es un medicamento contra la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y para Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Para que se utiliza?

DECINOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de Leucemia mieloide aguda (LMA) "de novo" o secundaria, según clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

DECINOVA 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 Pronóstico (IPSS)

Cómo actúa DECINOVA?

DECINOVA actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. También destruye las células del cáncer.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa DECINOVA o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.


anma

MARTÍNEZ Arabela Marisa
CUIL 27165601500

2. ANTES DE USAR DECINOVA

No utilice DECINOVA

- Si es alérgico (hipersensible) a la Decitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

- Si está amamantando.

Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico antes de usar el medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de empezar a usar DECINOVA si usted tiene:

- Número bajo de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.

- Trastorno grave del riñón.

- Trastorno cardíaco.

- Una enfermedad hepática.

- Una infección.

Si no está seguro de alguna de las condiciones anteriores, consulte con su médico antes usar DECINOVA.

Niños y adolescentes: DECINOVA no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Antes de comenzar el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y también al inicio de cada período de tratamiento (llamado "ciclo"). Esto es para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y los riñones están funcionando adecuadamente.

DECINOVA contiene potasio y sodio.

- Este medicamento contiene 0,5 mmol de potasio por vial. Tras la dilución de la solución reconstituida para infusión intravenosa, este medicamento contiene entre 1-10 mmol de potasio por dosis en función del volumen para infusión de la dilución. Los pacientes que presentan deterioro de la función renal o los que sigan una dieta con control del potasio deben tenerlo en cuenta.

- Este medicamento contiene 0,29 mmol de sodio por vial. Tras la dilución de la solución reconstituida para infusión intravenosa, este medicamento contiene entre 0,6 a 6 mmol de sodio por dosis, dependiendo del volumen para perfusión de la dilución. Los pacientes que sigan una dieta con control de sodio deben tenerlo en cuenta.

Uso de DECINOVA con otros medicamentos

Por favor, informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y hierbas medicinales. Esto se debe a que DECINOVA puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que DECINOVA funciona.

Pruebas y controles

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

- Tiene suficientes células sanguíneas y

- 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 quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No debe utilizar DECINOVA si está embarazada porque podría dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con DECINOVA.
- No puede amamantar a su hijo si está utilizando DECINOVA, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad masculina y femenina, y anticoncepción

- Los hombres no deben engendrar un hijo mientras estén utilizando DECINOVA.
- Los hombres deben usar 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 utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. No se sabe cuándo es seguro para las mujeres quedarse embarazadas después de 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 DECINOVA. Si es así, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR DECINOVA

DECINOVA le será administrado por un médico o enfermera preparada para administrar este tipo de medicamento.

Dosis recomendada:

- Su médico calculará la dosis de Decitabina, que dependerá de su peso y altura (superficie corporal).
- La dosis es de 20 mg/m² de superficie corporal.
- Usted recibirá DECINOVA a diario durante 3 o 5 días, seguido de 3 semanas sin medicamento. Esto se conoce como "ciclo de tratamiento" y se repite cada 4 semanas.
- Normalmente recibirá como mínimo 4 ciclos de tratamiento.

Su médico puede retrasar la dosis y modificar el número total de ciclos, dependiendo de cómo responda al tratamiento y de su enfermedad.

Como se administra DECINOVA: La solución se administra por vía intravenosa (en infusión) durante una hora.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, DECINOVA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

Avisé inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Fiebre: esto puede ser un signo de una infección causada por niveles bajos de glóbulos blancos (muy común).
- Dolor en el pecho o falta de aire (con o sin fiebre o tos): estos pueden ser signos de una infección del pulmón denominada "neumonía" (muy común).
- Hemorragia: incluyendo sangre en las heces. Esto puede ser un signo de sangrado en el estómago o el intestino (común).
- Hemorragia dentro de la cabeza: sus síntomas pueden ser dificultad para moverse, para hablar o entender o ver; dolor de cabeza repentino e intenso, convulsiones, entumecimiento o debilidad en cualquier parte del cuerpo (común).
- Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción en la piel: se pueden deber a una reacción alérgica (hipersensibilidad) (común).

Consulte inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los efectos adversos graves citados.

Otros efectos secundarios de Decitabina incluyen:

Muy comunes (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección urinaria.
- Otra infección en cualquier parte del cuerpo, causada por bacterias, virus u hongos.
- Hemorragia o formación de hematomas (moretones) con mayor facilidad: pueden ser signos de una disminución en el número de plaquetas en sangre (trombocitopenia).
- Sensación de cansancio o palidez: estos pueden ser signos de una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia).
- Dolor de cabeza.
- Sangrado de nariz.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Fiebre.
- Náuseas.

Comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección de la sangre causada por bacterias: esto puede ser una señal de un bajo nivel de glóbulos blancos.
- Dolor de nariz o moqueo, dolor de los senos nasales.
- Úlceras o llagas en la boca o la lengua.

Poco comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia).
- Manchas rojas, elevadas y dolorosas en la piel, fiebre, aumento de los glóbulos blancos: pueden ser signos de "Dermatosis neutrofílica febril aguda" o "Síndrome de Sweet".

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Intestino inflamado (enterocolitis, colitis y tiflitis), con síntomas de dolor abdominal, meteorismo (gases intestinales), o diarrea. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia (respuesta del organismo ante una infección) y se puede asociar con desenlace mortal.

Comunicación de efectos adversos

Si tiene alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

5. COMO CONSERVAR DECINOVA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice DECINOVA después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.
- Su médico o enfermero son los responsables de DECINOVA. Ellos también son responsables de la eliminación de cualquier resto de DECINOVA no utilizado correctamente.
- Luego de la reconstitución con 10,0 mL de Agua para inyectables, DECINOVA debe diluirse inmediatamente dentro de los 15 minutos siguientes con Solución de Cloruro de sodio 0,9%, Solución de glucosa 5% o Solución Ringer Lactato a una concentración final de 0,1 mg/ml o 1,0 mg/ml. La solución diluida puede ser conservada a temperatura menor a 30 °C durante 2 horas previo a su administración.

Si la administración de la solución diluida no se realizará dentro de las 2 horas, el concentrado debe diluirse inmediatamente dentro de los 15 minutos siguientes con Solución de Cloruro de sodio 0,9%, Solución de glucosa 5% o Solución Ringer Lactato, previamente enfriados a 2-8 °C, a una concentración final de 0,1 mg/ml o 1,0 mg/ml. La solución así diluida puede conservarse en refrigerador a 2-8 °C durante 7 horas y puede luego almacenarse a temperatura menor a 30 °C durante 2 horas previo a su administración.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

- El principio activo es Dicitabina. Cada vial contiene 50 mg de Dicitabina. Tras la reconstitución con 10 ml de Agua para inyectables, cada mililitro contiene 5 mg de Dicitabina.
- Los demás componentes son Fosfato monobásico de potasio, Hidróxido de sodio y Ácido clorhídrico.

Aspecto del producto y contenido del envase:

DECINOVA es un polvo para concentrado para solución para perfusión de color blanco o casi blanco. Se presenta en un frasco ampolla (vial) de vidrio incoloro que contiene 50 mg de Dicitabina.

Cada envase contiene 1 frasco ampolla.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F. Varela – Bs. As. – Argentina – Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

Última revisión: 04/2017.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma
Digital



LÓPEZ BISCAIART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

PROYECTO DE PROSPECTO

DECINOVA DECITABINA 50 mg Polvo Liofilizado para Inyectable Para administración endovenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Decitabina	50,0 mg
Fosfato monobásico de potasio	68,0 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg
Ácido clorhídrico c.s.p.	pH 7,0

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico (ATC: L01BC08).

INDICACIONES:

- DECINOVA 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 Pronóstico (IPSS)
- DECINOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de Leucemia mieloide aguda (LMA) "de novo" o secundaria, según clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.
La eficacia de Decitabina no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

La Decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) es un análogo de la citidina deoxinucleósida 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, seguida de muerte celular programada.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: La farmacocinética de Decitabina tras administración intravenosa en perfusión de 1 hora se describió mediante un modelo lineal bicompartimental, caracterizado por un rápida eliminación del fármaco desde el compartimiento central y por una distribución relativamente lenta desde el compartimiento periférico. En la Tabla I, se muestran los parámetros farmacocinéticos de Decitabina para un paciente típico (peso 70 kg/cuerpo superficie 1,73 m²).

Tabla I: Resumen de análisis farmacocinético de población publicado, para un paciente típico tratado con infusiones diarias de 1 hora de Decitabina 20 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas.

Parametro ^a	Valor teórico	95% CI
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
^a La dosis total por ciclo fue de 100 mg/m ²		

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 farmacocinéticos 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 hay evidencia de dependencia de la edad, aclaramiento de creatinina, de bilirrubina total ni de la enfermedad.

Metabolismo: En el compartimento intracelular, Decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de Fosfocinasa 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 balance de masa en el ser humano indicaron que el Citocromo P450 no interviene en el metabolismo de la Decitabina.

Es probable que la vía principal de metabolismo sea la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, riñón, el epitelio intestinal y la sangre. Los resultados de un estudio publicado de balance de masa humano mostraron que la Decitabina inalterada en el plasma representaba aproximadamente 2,4% de la radiactividad total en el plasma. Se cree que los principales metabolitos circulantes no son farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina junto con el clearance corporal total alto y la baja excreción urinaria del fármaco inalterado (aprox. 4% de la dosis) indican que Decitabina se metaboliza de forma apreciable in vivo.

Estudios in vitro publicados revelan que la Decitabina no inhibe ni induce las enzimas del CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática máxima terapéutica observada (C_{max}). Por lo tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP450 y es poco probable que Decitabina interaccione con fármacos metabolizados por esta vía.

Además, datos in vitro publicados indican que Decitabina es un sustrato pobre de P-gp.

Eliminación: La eliminación plasmática media tras la administración intravenosa en pacientes con cáncer fue >200 L/h, observándose una moderada variabilidad interindividual (coeficiente de variación [CV] es aproximadamente del 50%). La excreción del fármaco inalterado parece tener sólo un pequeño papel en la eliminación de Decitabina. Los resultados de un estudio publicado de balance de masas con ¹⁴C-Decitabina radiactiva en pacientes con cáncer, mostraron que el 90% de la dosis administrada de Decitabina (4% de fármaco inalterado) se excreta en la orina.

Farmacocinética en Poblaciones especiales:

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad ni la raza sobre la farmacocinética de Decitabina. La información relativa a las poblaciones especiales deriva de datos farmacocinéticos de estudios publicados.

Ancianos: Un análisis farmacocinético poblacional publicado demostró que la farmacocinética de la Decitabina no depende de la edad (intervalo de edad estudiado de 40 a 87 años; mediana de 70 años).

Género: Un análisis farmacocinético poblacional de Decitabina publicado no mostró diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres.

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

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de la Decitabina no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados de un estudio de balance masa en el ser humano y experimentos in vitro publicados, indican que es improbable que las enzimas CYP estén involucradas en el metabolismo de la Decitabina. Además, los pocos datos obtenidos en el análisis farmacocinético poblacional indicaron que no existe dependencia significativa de ningún parámetro farmacocinético de la concentración de bilirrubina total a pesar de una amplia variedad de niveles de bilirrubina total. Por lo tanto, no es probable que la exposición a Decitabina resulte afectada en los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de Decitabina en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de farmacocinética poblacional publicado, realizado con los pocos datos de Decitabina disponibles, indicó que no existe dependencia significativa de los parámetros farmacocinéticos del aclaramiento de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por lo tanto, son es probable que la exposición a Decitabina resulte afectada en pacientes con deterioro de la función renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de DECINOVA debe realizarse bajo la supervisión de un profesional experimentado en el uso de fármacos quimioterápicos.

Posología:

Hay 2 regímenes recomendados para la administración de decitabina: 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 de 4,3 meses. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente siga beneficiándose, obteniendo estabilidad de la enfermedad, es decir, ausencia de progresión de la misma.

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

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

Régimen de tratamiento para Leucemia Mieloide Aguda (LMA): En un ciclo de tratamiento Decitabina se administra en una dosis de 20 mg/m^2 de superficie corporal mediante infusión 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/m^2 y a dosis total por ciclo de tratamiento no podrá ser mayor de 100 mg/m^2 . Si se omite 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 (SMD)
Régimen de dosificación de 3 días de tratamiento en SMD: en un ciclo de tratamiento, DECINOVA es administrado en una dosis fija de 15 mg/m^2 administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días consecutivos (es decir un total 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/m^2 y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m^2 . 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, DECINOVA se administra con una dosis de 20 mg/m^2 de área de superficie corporal mediante infusión intravenosa durante 1 hora repetida diariamente durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m^2 y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m^2 . El ciclo debe ser repetido cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se olvida una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

Es posible usar este régimen en el marco de paciente ambulatorio.

Tratamiento de mielosupresión y complicaciones asociadas: La mielosupresión y eventos adversos relacionados con ella (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son comunes en los pacientes con LMA y SMD tratados y no tratados. Las complicaciones de la mielosupresión comprenden infecciones y hemorragias.

En LMA

El tratamiento puede retrasarse a criterio del médico responsable, si el paciente experimenta complicaciones asociadas a la mielosupresión, como las que se describen a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5$ °C y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{L}$)
- Infección viral, bacteriana o micótico activa (es decir, que requiere agentes anti infecciosos intravenosos o cuidado intensivo).
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinario, pulmonar con plaquetas $< 25.000/\mu\text{L}$ o cualquier hemorragia del sistema nervioso central).

El tratamiento con Decitabina podrá reanudarse una vez que estas condiciones hayan mejorado o se hayan estabilizado 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 $> 1.000/uL$ y plaquetas $> 50.000/uL$) 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.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio del paciente en el marco de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/uL$), 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 $500/uL$. 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 $<25.000/uL$), 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 $> 1.000/uL$ y plaquetas $> 50.000 /uL$) en un ciclo de tratamiento previo con DECINOVA, 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 DECINOVA 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 DECINOVA durante hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al recomenzar la terapia.
- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas, la dosis de DECINOVA se debe demorar hasta 2 semanas más y debe ser reducida a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99mg/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 continúa 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.

Población pediátrica: No se han establecido la eficacia y seguridad de Dicitabina en pacientes menores de 18 años.

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 ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración: DECINOVA se administra mediante infusión intravenosa. No se precisa un catéter venoso central.

Preparación para administración intravenosa: Reconstituir el número de viales de DECINOVA para alcanzar la dosis deseada.

Reconstituir cada vial en condiciones asépticas con 10 ml de Agua para inyectables. Agitar el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de Dicitabina de 5 mg/ml a un pH de 6,7 a 7,3. La solución debe ser límpida.

En el plazo de 15 minutos desde la reconstitución, el concentrado debe diluirse con líquidos para perfusión refrigerados 2 °C - 8°C (con Solución de Cloruro de sodio 0,9%, Solución de glucosa 5%) hasta lograr una concentración fina de 0,1 mg/ml a 1,0 mg/ml. DECINOVA no se debe perfundir a través del mismo acceso/vía intravenosa con otros medicamentos.

Estabilidad de la solución: Luego de la reconstitución con 10,0 mL de Agua para inyectables, DECINOVA debe diluirse inmediatamente dentro de los 15 minutos siguientes con Solución de Cloruro de sodio 0,9%, Solución de glucosa 5% o Solución Ringer Lactato a una concentración final de 0,1 mg/ml o 1,0 mg/ml. La solución diluida puede ser conservada a temperatura menor a 30 °C durante 2 horas previo a su administración.

Si la administración de la solución diluida no se realizará dentro de las 2 horas, el concentrado debe diluirse inmediatamente dentro de los 15 minutos siguientes con

Solución de Cloruro de sodio 0,9%, Solución de glucosa 5% o Solución Ringer Lactato, previamente enfriados a 2-8 °C, a una concentración final de 0,1 mg/ml o 1,0 mg/ml. La solución así diluida puede conservarse en refrigerador a 2-8 °C durante 7 horas y puede luego almacenarse a temperatura menor a 30 °C durante 2 horas previo a su administración.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Lactancia (Ver Advertencias).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Mielosupresión: La Mielosupresión y sus complicaciones, incluyendo infecciones y hemorragias que ocurren habitualmente en pacientes con LMA o SMD pueden empeorar durante el tratamiento con Decitabina. Por consiguiente, los pacientes tienen un elevado riesgo de infecciones graves (debidas a cualquier patógeno tales como bacteriano, micótico y vírico), con un desenlace potencialmente mortal. Se debe vigilar a los pacientes en los signos y síntomas de infección y se debe tratar rápidamente.

La Mielosupresión causada por Decitabina es reversible. Deben realizarse estudios sanguíneos completos y conteos 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, disminuir la dosis y/o instaurar medidas de apoyo.

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 y deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado el uso de Decitabina en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe tenerse precaución en la administración de Decitabina a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 ml/min) y estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente.

Enfermedad cardíaca: Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad cardíaca clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos publicados. Por lo tanto, la seguridad y eficacia de Decitabina en estos pacientes no se ha establecido.

Excipientes: Este medicamento contiene 0,5 mmol de potasio por vial. Luego de su reconstitución y dilución para infusión intravenosa, contiene entre 1-10 mmol de potasio por dosis, dependiendo del volumen para perfusión de la dilución. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con función renal reducida o que realicen una dieta baja en potasio.

Este medicamento contiene 0,29 mmol de sodio por vial. Luego de su reconstitución y dilución para infusión intravenosa, contiene entre 0,6-6 mmol de sodio por dosis, dependiendo del volumen para infusión con el que se ha diluido. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que realicen una dieta baja en sodio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con Decitabina.

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

Efecto de medicamentos administrados conjuntamente con Decitabina: No se espera que se produzcan interacciones con medicamentos metabolizados por el Citocromo P450, dado que el metabolismo de Decitabina no está mediado por este sistema sino por desaminación oxidativa.

Efecto de Decitabina sobre medicamentos administrados conjuntamente: Dada su escasa unión a las 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 la Decitabina es un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp in vitro, por lo tanto no se espera que afecte a los medicamentos administrados concomitantemente cuyo transporte es mediado por la P-gp.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y evitar quedarse embarazadas mientras reciba tratamiento con DECINOVA. Se desconoce el período que debe transcurrir después del tratamiento con DECINOVA antes de que sea seguro concebir.

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les aconsejará que no engendren un hijo mientras estén recibiendo DECINOVA y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento.

No se ha estudiado el uso de Decitabina con anticonceptivos hormonales.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Decitabina en mujeres embarazadas. Los estudios publicados han revelado que la Decitabina es teratógeno en ratas y ratones. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Basándose en los resultados de los estudios publicados en animales y en su mecanismo de acción, DECINOVA no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos eficaces. Si se usa DECINOVA durante el embarazo, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia: Se desconoce si Decitabina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. DECINOVA está contraindicado durante la lactancia; por lo tanto, si se necesita tratamiento con DECINOVA, se debe interrumpir la lactancia.

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS: La influencia de DECINOVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos

adversos como anemia durante el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Información de estudios clínicos publicados muestra que el 30% de los pacientes tratados con Decitabina y 25% de los pacientes tratados en el grupo de comparación, sufrieron efectos adversos con 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 con Decitabina, hubo una mayor incidencia de interrupción del tratamiento en mujeres que en hombres, debido a eventos adversos (43% versus 32%).

En la tabla 2 se resumen reacciones adversas registradas en estudios clínicos publicados en pacientes con LMA y SMD y en la experiencia post-comercialización publicada. Las reacciones adversas se enumeran por categoría de frecuencia, las cuales se definen de la siguiente manera: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla II: reacciones adversas identificadas con Decitabina.

Sistema clase órgano	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3-4 ^a (%)
Infecciones e infestaciones	muy comunes	neumonía*	20	17
		infección urinaria*	10	4
		Todas las infecciones restantes (vírica, bacteriana, micótica)*, b, c, d	62	35
	comunes	shock séptico*	3	2
		sepsis *	8	7
		sinusitis	5	1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy comunes	neutropenia febril*	29	27
		Neutropenia*	32	30
		Trombocitopenia*, e	35	33
		Anemia	33	20
		Leucopenia	14	12
	poco comunes	Pancitopenia*	1	1

Trastornos del sistema inmunológico	comunes	Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas ^f	4	<1
Trastornos sistema nervioso	muy comunes	cefalea	20	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy comunes	epistaxis	15	2
Trastornos gastrointestinales	muy comunes	diarrea	31	2
		vómitos	19	1
		náuseas	38	1
		estomatitis	10	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	poco comunes	Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	<1
Trastorno general y condiciones del sitio de la administración	muy comunes	Pirexia	40	6

a Peor grado según los Criterios de terminología comunes para acontecimientos adversos del National Cancer Institute.

b Se excluye neumonía, infección urinaria, sepsis, shock séptico y sinusitis.

c Las "infecciones restantes" notificadas con más frecuencia en el ensayo publicado fueron: herpes oral, candidiasis oral, faringitis, infección de vías respiratorias altas, celulitis, bronquitis, nasofaringitis.

d Se incluye enterocolitis infecciosa.

e Se incluye hemorragia asociada a trombocitopenia, incluidos casos mortales.

f Se incluyen términos preferentes hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye los acontecimientos con desenlace mortal.

NA No aplica.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas hematológicas más comunes reportadas asociadas con el tratamiento de Decitabina incluyen neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal, como hemorragia del sistema nervioso central (SNC) (1%) y hemorragia gastrointestinal (GI) (2%), en el contexto de la trombocitopenia grave, en pacientes en tratamiento con Decitabina.

Las reacciones adversas hematológicas se deben tratar mediante controles periódicos con hemogramas completos y la administración temprana 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) según pautas de guías institucionales. Para las situaciones donde la administración Decitabina debe retrasarse, ver "Posología".

Reacciones adversas de infecciones e infestaciones: Se han notificado reacciones adversas graves, con desenlace potencialmente mortal como shock séptico, sepsis, neumonía y otras infecciones (víricas, bacteriana y micótica), en pacientes tratados con Decitabina.

Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiflitis durante el tratamiento con Decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde -0800-333-1234"

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formales con Decitabina. Los datos de la bibliografía publicada indican que Decitabina tiene potencial carcinogénico. Los datos publicados 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, incluida 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 digestiva 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 reproductora no se vieron afectadas cuando las ratas jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que inducen la Mielosupresión.

SOBREDOSIFICACION:

No existe experiencia directa de sobredosis en el ser humano y no se dispone de ningún antídoto específico.

Sin embargo, los datos de la literatura publicada, procedentes de los primeros estudios clínicos publicados, que fueron realizados a dosis 20 veces superiores a la dosis terapéutica actual, notificaron una mayor incidencia de Mielosupresión, incluyendo trombocitopenia y neutropenia prolongadas.

Es probable que la toxicidad se manifieste en forma de exacerbaciones de las reacciones adversas al fármaco, principalmente mielosupresión. El tratamiento de la sobredosis debe ser de apoyo.

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

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

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

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN: Debe evitarse el contacto de la piel con la solución y deben utilizarse guantes protectores. Se deben adoptar los procedimientos habituales para el manejo de medicamentos antineoplásicos.

USO: Vial de uso único para administración endovenosa.

PRESENTACIONES: Estuche conteniendo 1 vial.

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su estuche original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

Última revisión: 31/2017

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F. Varela – Bs. As. – Argentina – Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

PROYECTO DE ROTULO: ETIQUETA

DECINOVA¹
DECITABINA
50 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable
Para administración endovenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Decitabina	50,0 mg
Fosfato monobásico de potasio	68,0 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg
Ácido clorhídrico c.s.p.	pH 7,0

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su estuche original.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:

Última revisión: 10/2016



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa
DIRECTOR TECNICO
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.
30501145315



LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5

PROYECTO DE ROTULO: ESTUCHE

**DECINOVA
DECITABINA**

50 mg

**Polvo Liofilizado para Inyectable
Para administración endovenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Cada vial contiene:

Decitabina	50,0 mg
Fosfato monobásico de potasio	68,0 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg
Ácido clorhídrico c.s.p.	pH 7,0

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la luz, en su estuche original.

Presentación: Contiene 1 vial.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

ELABORADO EN: Palpa 2862 – C.A.B.A. – Argentina.

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina

Lote:

Vencimiento:

Última revisión: 10/2016



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MARTINEZ Anabela Marisa
DIRECTOR TECNICO
INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC
30501145315



LÓPEZ BISCAYART Patricia
Representante Legal
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
30-50114531-5



Buenos Aires, 12 DE OCTUBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 10760

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58527

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6568

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DECINOVA

Nombre Genérico (IFA/s): DECITABINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

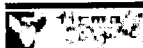
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

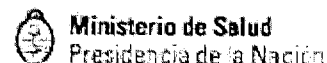
INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DECITABINA 50 mg

Excipiente (s)
FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 68 mg
HIDROXIDO DE SODIO 11,6 mg
ACIDO CLORHIDRICO 25 % 1 Normal 7 ajuste a pH

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: DECITABINA 50,0 MG

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MONODOSIS DE DECINOVA ACOMPAÑADO DE 1 PROSPECTO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 7 HORAS

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: PASADAS LAS 7 HORAS ENTRE 2 A 8°C PUEDE PERMANECER A TEMPERATURA AMBIENTE (MENOR A 30°C) DURANTE 2 HORAS ANTES DE LA ADMINISTRACION

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC08

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: DECINOVA 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 Pronóstico (IPSS) DECINOVA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de Leucemia mieloide aguda (LMA) "de novo" o secundaria, según clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que son candidatos a quimioterapia de inducción convencional. La eficacia de Decitabina no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

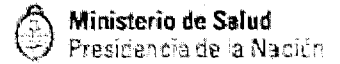
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000097-14-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

