



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5325**

BUENOS AIRES, **07 SEP 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020243-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5325

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto^u estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida^u por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5325

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DALUNISE y nombre/s genérico/s DECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

J
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5325**

SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-020243-11-8

DISPOSICIÓN Nº:

5325


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



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

5325

Nombre comercial: DALUNISE

Nombre/s genérico/s: DECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: QUALITY PHARMA S.A. SITO EN VILLEGAS 1320/1510,
SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. SITO EN
JUAN DE GARAY 842/48, CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DALUNISE.

Clasificación ATC: L01BC08.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) QUE INCLUYEN
TODOS LOS SUBTIPOS FRANCESES - AMERICANOS - BRITANICOS DE SMD DE
NOVO Y SECUNDARIOS PREVIAMENTE TRATADOS O NO TRATADOS (ANEMIA



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA) Y GRUPOS INTERMEDIO-1, INTERMEDIO -2 Y DE ALTO RIESGO SEGUN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACIONES DE PRONOSTICOS.

Concentración/es: 50 mg de DECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DECITABINA 50 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO 11.6 mg, FOSFATO DIACIDO DE POTASIO 68 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: ENTRE 15°C Y 25°C (SIN RECONSTITUR).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

5325

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



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5325
[Firma manuscrita]

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



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

5328



PROYECTO DE PROSPECTO

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:	
Decitabina	50,0 mg
Fosfato diácido de potasio	68,0 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg

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 Franceses-Americanos-Británicos 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

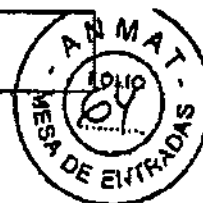
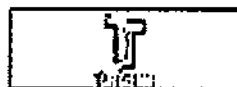
Se cree que Decitabina ejerce sus efectos antineoplásicos luego de su fosforilación e incorporación directa al ADN por inhibición de la metiltransferasa del ADN, lo cual causa hipometilación del ADN y diferenciación celular o apoptosis.

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

Octubre/2011


Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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 _{max} (ng/ml)	ABC _{0-∞} (ng·h/ml)	T _{1/2} (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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

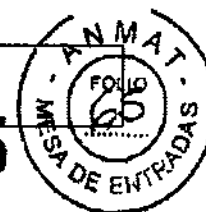
Administración de DALUNISE® a una dosis de 15 mg/m² administrada por perfusión intravenosa continua durante 3 horas, repetida cada 8 horas, durante 3 días. Este ciclo debe repetirse cada 6 semanas. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] ≥ 1000/μl y plaquetas ≥ 50000/μl) 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:



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

5325



- **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 l y plaquetas \geq 50000/ μ l).

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 \geq 2 mg/dl; 2) SGPT o bilirrubina total \geq 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.

Preparación de Decitabina

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.

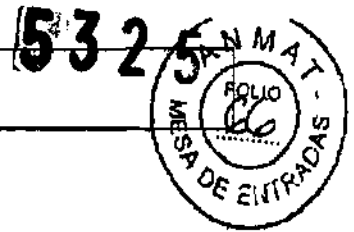
DALUNISE® se debe reconstituir en forma aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección; después de la reconstitución, cada ml contiene aproximadamente 5,0 mg de DALUNISE® a pH 6,3-7,3.

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.

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



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



ADVERTENCIAS

Neutropenia y trombocitopenia

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.

Embarazo y mujeres en edad fértil

Decitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En base a su mecanismo de acción, se espera que Decitabina produzca efectos adversos en la reproducción. En estudios preclínicos en ratones y ratas, decitabina resultó teratogénica, fetotóxica y embriotóxica. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Decitabina en mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Decitabina y durante un mes luego de completar el tratamiento. Se les debe brindar asesoramiento sobre el uso de medidas contraceptivas adecuadas durante este tiempo. Si Decitabina se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, la paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto. (Ver **PRECAUCIONES**).

Uso en Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que utilicen medidas de contracepción mientras reciben tratamiento con Decitabina, y durante los dos meses posteriores al tratamiento. (Ver **PRECAUCIONES**).

PRECAUCIONES

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. Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que es poco probable que Decitabina inhiba o induzca las enzimas del citocromo P450. Estudios de metabolismo *in vitro* han sugerido que Decitabina no es sustrato de las enzimas del citocromo P450 de hígado humano. Como la unión a las proteínas plasmáticas de Decitabina es insignificante (<1%), no se esperan interacciones debido al desplazamiento de drogas más fuertemente unidas a las proteínas plasmáticas.

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

Pablo Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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 embarazo- Categoría D

Decitabina puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Decitabina en mujeres embarazadas.

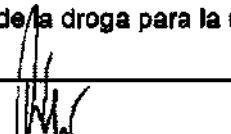
La toxicidad de Decitabina en el desarrollo se examinó en ratones expuestos a inyecciones IP únicas (0; 0,9 y 3,0 mg/m², aproximadamente 2% y 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días 8, 9, 10 u 11 de gestación. No se observó toxicidad materna pero se observó una disminución en la sobrevivencia fetal después del tratamiento con 3 mg/m² y una disminución del peso fetal con ambas dosis. La dosis de 3 mg/m² ocasionó defectos fetales característicos para cada día de tratamiento, incluyendo costillas supernumerarias (con ambas dosis), vértebras y costillas fusionadas, fisura del paladar, defectos vertebrales, defectos en las patas traseras y defectos digitales en las patas delanteras y traseras. En ratas administradas con una única inyección IP de 2,4; 3,6; o 6 mg/m² (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) en los días 9-12 de gestación, no se observó toxicidad materna. No se observaron fetos vivos en ninguna dosis cuando se inyectó Decitabina en el día 9 de gestación. Se observó una disminución significativa en la sobrevivencia fetal y peso fetal reducido con dosis mayores a 3,6 mg/m² cuando se administró Decitabina en el día 10 de gestación. Se observó un aumento de anomalías vertebrales y de las costillas en todas las dosis, y se observó una inducción de exoftalmia, exencefalia, y fisura del paladar con la dosis de 6,0 mg/m². Se observó una incidencia mayor de defectos en los dedos anteriores con dosis mayores a 3,6 mg/m². Se observó una reducción en el tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con dosis de 6,0 mg/m².

Si Decitabina se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, ésta debe ser informada del peligro potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con Decitabina.

Uso en lactancia

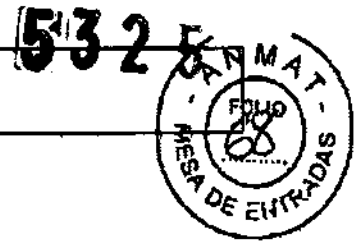
Se desconoce si Decitabina o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan por la leche materna, y debido a la posibilidad de reacciones adversas serias de Decitabina en lactantes, se deberá decidir entre la discontinuación de la droga o de la lactancia, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



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.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No existen datos sobre el uso de Decitabina en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, Decitabina debe usarse con precaución en estos pacientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio controlado

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 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 2.

Tabla 2- 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)

Fam. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

5325



Tabla 2- Demografía basal y otras características de los pacientes

Demografía u otras características de los pacientes	Decitabina N = 89	Terapia de apoyo N = 81
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-I	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 periodo 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 3:

Tabla 3- Criterios de respuesta para el estudio en fase 3*

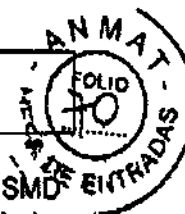
Respuesta completa (RC) ≥ 8 semanas	Médula ósea	En aspirados repetidos: <ul style="list-style-type: none"> • < 5% mieloblastos • Sin cambios displásicos
	Sangre periférica	En todas las muestras durante la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Hb > 11 g/dl (sin transfusión ni eritropoyetina) • 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 • 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 MDS. 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 4) El porcentaje de respuesta general fue de 21% (12/56) en los pacientes tratados con

Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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 4- Análisis de la respuesta

Parámetro	Decitabina N = 89	Terapia de apoyo N = 81
Porcentaje de respuesta global (RC+RP) ¹	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)	93 (55 - 272)	N/A
Días (rango)		
Duración media de la respuesta (RC+RP)	288 (116 - 388)	N/A
Días (rango)		

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

¹ 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.

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 6.

Tabla 5- 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: mIn-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

5325



DALUNISE[®] / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



Tabla 5- Demografía basal y otras características de los pacientes

Demografía u otras características de los pacientes	Decitabina N = 99
Mediana (Rango: mín-máx)	154 (7 - 3079)
Terapia previa para SMD n (%)	
Si	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)

Tabla 6- Análisis de la respuesta

Parámetro	Decitabina N = 99
Porcentaje de respuesta global (RC+RP) [†]	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 MDS. Blood. 2000; 96:3671-3674.

REACCIONES ADVERSAS

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

Reacciones adversas que con mayor frecuencia (≥ 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 cardiopulmonar, aumento de la bilirubina plasmática, hemorragia intracraneana, resultados anormales de función hepática.
- **Demora de la dosis:** neutropenia, edema pulmonar, fibrilación auricular, infección de la vía central, neutropenia febril.

Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5325 ANMAT
 FOLIO 32
 MINISTERIO DE ENTRADAS



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

- 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 descritos 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 2 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 7- 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		
Visión borrosa	6	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	42	16
Constipación	35	14
Diarrea	34	16
Vómitos	25	9
Dolor abdominal	14	6
Petequias en la mucosa oral	13	5
Estomatitis	12	8
Dispepsia	12	1
Ascitis	10	2
Sangrado gingival	8	6
Hemorroides	8	4
Heces blandas	7	4
Ulceraciones en la lengua	7	2
Disfagia	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


 Fern. Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



Tabla 7- 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 (%)
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 hepato biliares		
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
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
Hipocalcemia	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

5325

DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



Tabla 7- 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 (%)
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
Eritema	14	6
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. Ocuyeron 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.

Octubre/2011

12


 Edgardo Castagna
 Co-Director Técnico
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Ricardo M. López
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

5325



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. Tabla 3 presenta todos los eventos adversos, sin tener en cuenta la causalidad, observados en al menos 5% de los pacientes.

Tabla 8- 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	6
Trombocitopenia	27
Trastornos cardíacos	
Insuficiencia cardíaca congestiva	6
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
Disfagia	5
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	5
Náusea	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

5325



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



**Tabla 8- Eventos adversos observados en al menos 5% de los pacientes
 en un estudio clínico de rama única***

	Decitabina (%)
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
Hipocalcemia	12
Hipomagnesemia	5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Artralgia	17
Dolor de espalda	18
Dolor óseo	6
Espasmos musculares	7
Debilidad muscular	6
Dolor musculoesquelético	5
Mialgia	9
Dolor en extremidades	18
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	21
Cefalea	23
Trastornos psiquiátricos	
Ansiedad	9
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.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado

5325



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.

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 post-comercialización

Durante el uso post-comercialización 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.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



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.

5325

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

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.

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°:

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 por: Quality Pharma S.A., Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Octubre/2011

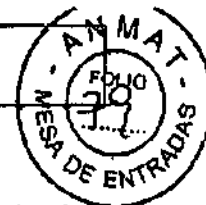
16


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DALUNISE® / Decitabina 50 mg
Polvo liofilizado



5325

PROYECTO DE RÓTULO

DALUNISE®
DECITABINA 50 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:	
Decitabina	50,0 mg
Fosfato diácido de potasio	68,0 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg

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°

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 por: Quality Pharma S.A., Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Octubre/2011

17


Farra Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020243-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5325**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DALUNISE

Nombre/s genérico/s: DECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: QUALITY PHARMA S.A. SITO EN VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. SITO EN JUAN DE GARAY 842/48, CABA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DALUNISE.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

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

Clasificación ATC: L01BC08.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) QUE INCLUYEN TODOS LOS SUBTIPOS FRANCESES - AMERICANOS - BRITANICOS DE SMD DE NOVO Y SECUNDARIOS PREVIAMENTE TRATADOS O NO TRATADOS (ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA) Y GRUPOS INTERMEDIO-1, INTERMEDIO -2 Y DE ALTO RIESGO SEGUN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACIONES DE PRONOSTICOS.

Concentración/es: 50 mg de DECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DECITABINA 50 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO 11.6 mg, FOSFATO DIACIDO DE POTASIO 68 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/PERFUSION IV

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1 frasco ampolla.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

Período de vida Útil: 24 meses.

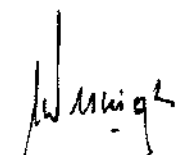
Forma de conservación: ENTRE 15°C Y 25°C (SIN RECONSTITUR).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **5685:2**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **07 SEP 2012** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5325


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