



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3701-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Abril de 2019

Referencia: EX-2019-08895881-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-08895881-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, DECITABINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 54.054.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DACOGEN / DECITABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA, DECITABINA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-15237270-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.054, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-08895881-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.29 10:45:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION
DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.29 10:45:20 -03:00

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



DACOGEN®
DECITABINA 50 mg
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DACOGEN® (decitabina) para Inyección es un polvo liofilizado estéril, blanco a casi blanco.

Cada frasco de 20 ml de uso único contiene 50 mg de decitabina.

Después de la reconstitución aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección, cada ml de la solución concentrada para infusión contiene 5 mg de decitabina.

Excipientes: fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomodulador, análogos de pirimidina.
Código ATC: L01BC08.

INDICACIONES

DACOGEN® está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) incluyendo todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos (FAB) de SMD *de novo* y secundarios, previamente tratados o no tratados y grupos Intermedio-1, Intermedio-2, y de alto riesgo del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS).
- El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recientemente diagnosticada *de novo* o secundaria, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HNETTING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: VDV

QC: YK

AR_DECI_powiNJ_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 21

IF-2019-15237370-APN-DERM#ANMAT

Página 5 de 17

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



La eficacia de DACOGEN® no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) es un análogo nucleósido de la citosina que inhibe de forma selectiva las ADN-metiltransferasas en dosis bajas, resultando en la hipometilación del promotor génico, que puede causar la reactivación de genes supresores tumorales, inducción de diferenciación celular o senescencia celular, seguido de muerte celular programada.

Estudios clínicos

Estudios Clínicos en SMD

Estudio Fase 2 (DACO-020): Régimen de dosificación de 5 días

Un estudio abierto, de brazo único, multicéntrico (DACO-20) se llevó a cabo para evaluar la eficacia de DACOGEN® en pacientes con SMD con cualquiera de los subtipos FAB. En este estudio, 99 pacientes con puntuaciones pronósticas IPSS Intermedio-1, Intermedio-2, o de alto riesgo, recibieron DACOGEN® en el régimen de dosificación de 5 días de 20 mg/m², en infusión intravenosa durante 1 hora diariamente, en los Días 1 a 5 cada 4 semanas (1 ciclo). Los resultados fueron consistentes con los resultados del estudio de Fase 3 y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Eficacia de DACOGEN® en el estudio de Fase 2 DACO-020

Parámetro	DACOGEN® (N=99)
Tasa de respuesta global (RC+RCm+RP)	33 (33%)
Remisión completa (RC)	17 (17%)
Remisión completa de médula (RCm)	16 (16%)
Tasa de mejora global (RC+RCm+RP+MH)	51 (52%)

RC = remisión completa; RCm = remisión completa de médula;

RP = remisión parcial; MH = mejora hematológica;

Fuente: DACO-020 CSR

Estudio de Fase 3 (D-0007): Régimen de dosificación de 3 días

Un estudio controlado, aleatorizado, abierto y multicéntrico (D-0007), evaluó DACOGEN® en 170 sujetos con SMD que cumplía los criterios de clasificación FAB y puntuaciones pronósticas IPSS de alto riesgo, Intermedio-2 e Intermedio-1. DACOGEN® se administró en el régimen de dosificación de 3 días de 15 mg/m², mediante infusión intravenosa continua durante 3 horas, repetida cada 8 horas durante 3 días consecutivos de cada ciclo de 6 semanas.

Specialist: CPB

MAF revision: VDV

QC: YK

HA approval date:

AR_DECL_powINJ_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 2 de 21

Farm. HUEL RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-15237370-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 17

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



En el estudio clínico de Fase 3, se observaron en todos los subgrupos IPSS remisión completa (RC) y remisión parcial (RP). Sin embargo, un mayor efecto benéfico fue evidente en los subgrupos de pacientes clasificados como Int-2 y alto riesgo, ver Tabla 2.

Tabla 2: Eficacia por subgrupo IPSS en el estudio D-0007

Subgrupo IPSS	DACOGEN®		Cuidados de apoyo	
	Tasa de respuesta global (RC + RP)	Mediana del tiempo (días) hasta LMA o muerte	Tasa de respuesta global (RC + RP)	Mediana del tiempo (días) hasta LMA o muerte
Todos los pacientes	15/89 (17%)	340	0/81	219
Int-2 & Alto riesgo	11/61 (18%)	335	0/57	189
Int-2	7/38 (18%)	371	0/36	263
Alto riesgo	4/23 (17%)	260	0/21	79

LMA = leucemia mieloide aguda; RC = remisión completa; IPSS = Sistema internacional de puntuación pronóstica; Int-2 = Intermedio-2; RP = remisión parcial
Fuente: D-0007 CSR

Estudios Clínicos para LMA

El uso de DACOGEN® fue estudiado en un estudio Fase 3 abierto, aleatorizado, multicéntrico (DACO-016) en sujetos con diagnóstico reciente de LMA *de novo* o secundaria según la clasificación de la OMS. DACOGEN® (n = 242) fue comparado con el tratamiento de elección (TE, n = 243) que consistió en la elección del paciente con el consejo del médico ya sea de cuidados de apoyo solo (n = 28; 11,5%) o 20 mg/m² de citarabina de manera subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos repetidos cada 4 semanas (n = 215; 88,5%). DACOGEN® fue administrado como infusión intravenosa de 1 hora de 20 mg/m² una vez por día durante 5 días consecutivos repetido cada 4 semanas. La edad promedio para la población con intención de tratar (ITT) fue de 73 años (rango 64 a 91 años). El treinta y seis por ciento de los sujetos tenía citogenética de bajo riesgo al inicio. El resto de los sujetos tenía citogenética de riesgo intermedio. El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia global. El criterio de valoración secundario fue el índice de remisión completa evaluada por la revisión de expertos independientes. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de eventos fueron criterios de valoración terciarios.

La supervivencia global promedio en la población ITT fue 7,7 meses en sujetos tratados con DACOGEN® comparado con 5,0 meses para sujetos en el grupo de TE (tasa de riesgo [TR] 0,85; IC del 95%: 0,69 - 1,04; p = 0,1079). La diferencia no alcanzó significancia estadística, sin embargo, hubo una tendencia para la mejoría en la supervivencia con una reducción del 15% en el riesgo de muerte para sujetos en el grupo de DACOGEN® (Figura 1). Cuando se controló por terapia posterior potencialmente modificadora de la enfermedad (es decir, quimioterapia de inducción o agente

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: VDV

QC: YK

AR_DECI_powINU_PI_CCDS Oct-18 V2.0 es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 3 de 21

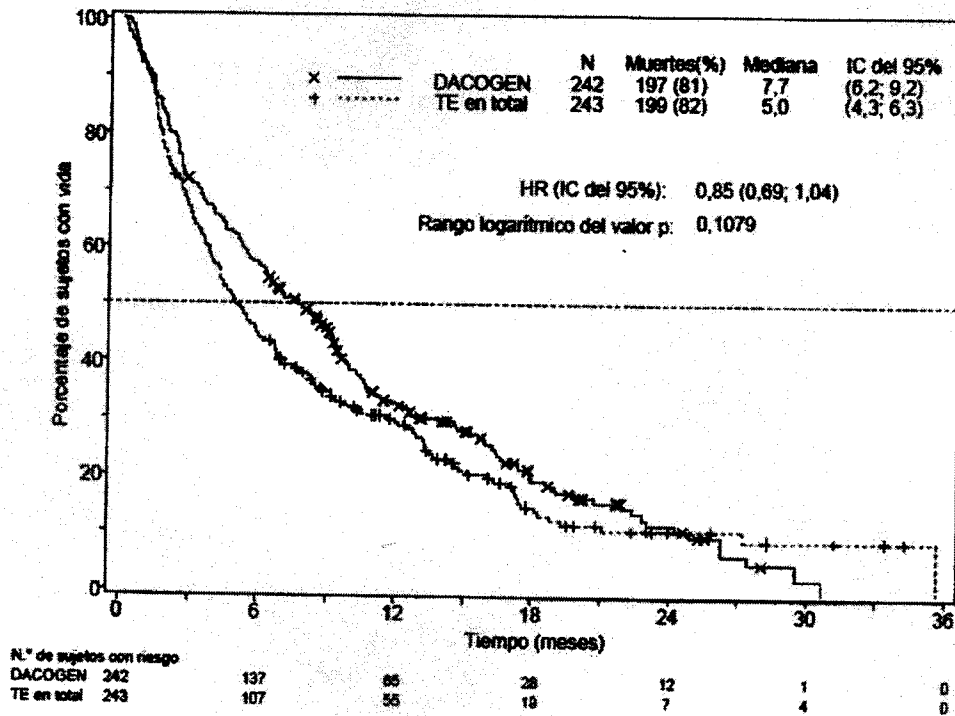
IF-2019-15237270-APN-DERM#ANMAT
Página 7 de 157

Producto: DACOGEN®
 Nro de registro: 54.054



hipometilante) el análisis para la supervivencia global mostró una reducción del 20% en el riesgo de muerte para sujetos en el grupo DACOGEN® (TR = 0,80; IC del 95%: 0,64 - 0,99, valor p = 0,0437).

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



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

Figura 2: Análisis de datos maduros de supervivencia global (población con intención de tratar)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: VDV

QC: YK

AR_DECI_powINI_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

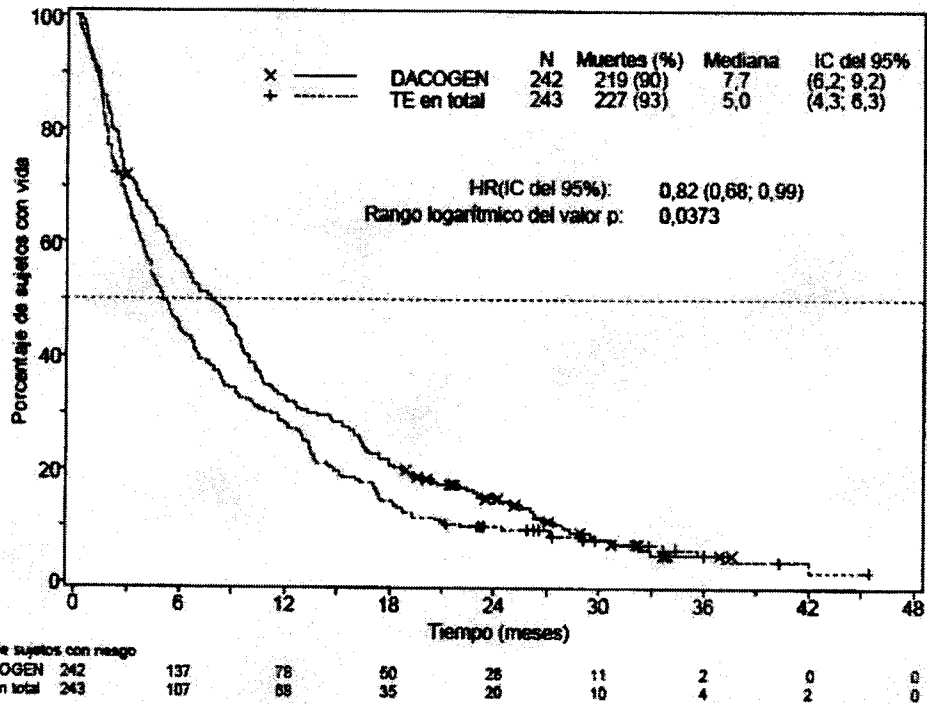
IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 4 de 21

IF-2019-15237270-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 137

Producto: DACOGEN®
 Nro de registro: 54.054



En base al análisis inicial en la población con intención de tratar, una diferencia estadísticamente significativa en el índice de remisión completa (RC+RCp) fue alcanzada a favor de los sujetos en el grupo de DACOGEN®, 17,8% (43/242) comparado con el grupo de TE, 7,8% (19/243); diferencia de tratamiento 9,9% (IC del 95%: 4,07 - 15,83), p=0,0011. El tiempo promedio hasta la mejor respuesta y la duración promedio de la mejor respuesta en pacientes que lograron RC o RCp fueron de 4,3 meses y 8,3 meses, respectivamente. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor para los sujetos en el grupo de DACOGEN®, 3,7 meses (IC del 95%: 2,7 - 4,6) comparado con los sujetos en el grupo de TE, 2,1 meses (IC del 95%: 1,9 - 3,1); TR = 0,75; IC del 95%: 0,62 - 0,91, p = 0,0031. Estos resultados así como otros parámetros se muestran en la Tabla 3.

Specialist: CPB

MAF revision: VDV
 QC: YK

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

AR_DECI_powINJ_PI_CCDS Oct-18 V2.0_es
 IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT
 Página 5 de 21

IF-2019-15237270-APN-DERM#ANMAT
 Página 9 de 157

Producto: DACOGEN®
 Nro de registro: 54.054



Tabla 3: Otros criterios de valoración de eficacia para el estudio DACO-016 (población ITT)

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

RC = remisión completa; RCp = remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas. SLE = supervivencia libre de evento, SLP = supervivencia libre de progresión, OR = cociente de probabilidades, TR = tasa de riesgo
 - = No evaluable

^a Informado como meses promedio

^b Intervalo de confianza del 95%

Las tasas de supervivencia global y de remisión completa en subgrupos pre-especificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación del Grupo Oncológico Cooperativo del Este [ECOG, por sus siglas en inglés], edad, tipo de LMA y recuento de blastos de médula ósea al inicio) fueron consistentes con los resultados para la población general del estudio.

El uso de DACOGEN® como terapia inicial fue también evaluado en un estudio Fase 2, abierto, de grupo único (DACO-017) en 55 sujetos de >60 años con LMA de acuerdo con la clasificación de la OMS. El criterio de valoración primario fue el índice de RC evaluado por una revisión de expertos independientes. El criterio de valoración secundario del estudio fue la supervivencia global. DACOGEN® fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora de 20 mg/m² una vez al día durante 5 días consecutivos repetida cada 4 semanas. En los análisis de ITT, se observó un índice de RC de 23,6% (IC del 95%: 13,2% a 37%) en 13/55 sujetos tratados con DACOGEN®. El tiempo promedio hasta la RC fue de 4,1 meses y la duración promedio de RC fue de 18,2 meses. La supervivencia global promedio en la población con intención de tratar fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7 - 11,5).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: VDV

QC: YK

AR_DECI_powINI_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 6 de 21

Farm. HUEL PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2019-16237270-APN-DERM#ANMAT
 Página 10 de 157

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos (PK) de la población de decitabina fueron agrupados a partir de 3 estudios clínicos [DACO-017 (n = 11), DACO-020 (n = 11) y DACO-016 (n = 23)] que utilizaron el régimen de 5 días (20 mg/m² x 1 hora x 5 días cada 4 semanas) y 1 estudio, DACO-018 (n = 12), que utilizó el régimen de 3 días (15 mg/m² x 3 horas cada 8 horas x 3 días cada 6 semanas) en pacientes con SMD y LMA. En el régimen de 5 días, la PK de decitabina fue evaluada el quinto día del primer ciclo de tratamiento. La dosis total por ciclo fue 100 mg/m². En el régimen de 3 días, la PK de decitabina fue evaluada después de la primera dosis de cada día de dosificación del primer ciclo de tratamiento. La dosis total por ciclo fue 135 mg/m².

Distribución

La farmacocinética de decitabina después de la administración intravenosa como una infusión de 1 hora (régimen de 5 días) o de 3 horas (régimen de 3 días) se describió a través de un modelo lineal de dos compartimentos, caracterizado por la rápida eliminación de la droga del compartimento central y por una distribución relativamente lenta del compartimento periférico. Para un paciente típico (70 kg de peso / 1,73 m² de área de superficie corporal) los parámetros de PK de decitabina se enumeran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de los análisis de PK de la población para un paciente típico (régimen de 5 días y 3 días)

Parámetro	Régimen de 5 días		Régimen de 3 días	
	Valor esperado	IC del 95%	Valor esperado	IC del 95%
C _{max} (ng/ml)	107	88,5 – 129	42,3	35,2 – 50,6
AUC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 – 695	1161	972 – 1390
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 – 79,6	67,5	53,6 – 78,8
Vd _{ss} (l)	116	84,1 – 153	49,6	34,9 – 65,5
CL (l/h)	298	249 – 359	201	168 – 241

AUC = área bajo la curva concentración plasmática-tiempo; CL= aclaramiento corporal total; C_{max} = concentración máxima observada; t_{1/2}= vida media de eliminación terminal; Vd_{ss}= volumen medio de distribución en estado estacionario

Decitabina exhibe una PK lineal y después de la infusión intravenosa, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de la 0,5 hora. En base a un modelo de simulación, los parámetros de PK fueron independientes del tiempo (es decir, no cambió de ciclo a ciclo) y no se observó acumulación con este régimen de dosificación. La unión a la proteína plasmática de decitabina es insignificante (<1%). El Vd_{ss} de decitabina es amplio en pacientes con cáncer lo que indica la

Specialist: CPB

MAF revision: VDV

QC: YK

HA approval date:

AR_DECI_powINJ_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 21

Farm. HUEI PING TSAN
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-15237230-APN-DERM#ANMAT

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



distribución de la droga en los tejidos periféricos. No hay evidencia de dependencias de la edad, aclaramiento de creatinina, bilirrubina total o enfermedad.

Metabolismo

Intracelularmente, decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de fosfoquinasa dando lugar al trifosfato correspondiente, el cual es incorporado posteriormente por la ADN-polimerasa. En vista de los datos *in vitro* del metabolismo, los resultados de estudios de balance de masa en seres humanos indican que el sistema del citocromo P450 no está involucrado en el metabolismo de la decitabina. La ruta principal del metabolismo es probablemente a través de la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, riñón, epitelio intestinal y sangre. Los resultados del estudio de balance de masa en seres humanos mostraron que la decitabina inalterada en plasma representó aproximadamente el 2,4% de la radioactividad total en plasma. No se cree que los principales metabolitos circulantes sean farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina junto con el elevado aclaramiento corporal total y la baja excreción urinaria de droga inalterada en orina (~4% de la dosis) indican que la decitabina se metaboliza en un grado apreciable *in vivo*. Además, los datos *in vitro* muestran que la decitabina es un sustrato pobre de la P-gp.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio luego de la administración intravenosa en sujetos con cáncer fue >200 l/h con moderada variabilidad entre sujetos (Coeficiente de variación [CV] es aproximadamente 50%). La excreción de droga inalterada parece jugar un papel menor en la eliminación de la decitabina.

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

Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de decitabina. La información sobre las poblaciones especiales se obtuvo de los datos farmacocinéticos de los 4 estudios mencionados anteriormente.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

Specialist: CPB

MAF revision: VDV

QC: YK

HA approval date:

AR_DECI_powINJ_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es

IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 21

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-15237770-APN-DERM#ANMAT

Producto: DACOGEN®
Nro de registro: 54.054



La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados provenientes del estudio de balance de masa en seres humanos y los experimentos *in vitro* mencionados anteriormente indicaron que es poco probable que las enzimas CYP estén involucradas en el metabolismo de la decitabina. Además, los datos limitados de los análisis de PK poblacionales no indicaron dependencias significativas del parámetro de PK sobre la concentración de bilirrubina total a pesar del amplio rango de niveles totales de bilirrubina. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina se vea afectada en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia renal. Los análisis de PK poblacionales sobre los datos limitados de decitabina no indicaron dependencias significativas del parámetro de PK sobre el aclaramiento de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina esté afectada en pacientes con función renal deteriorada.

Otras poblaciones

Género

Los análisis de PK poblacionales de decitabina no mostraron ninguna diferencia clínicamente relevante entre hombres y mujeres.

Raza

La mayoría de los pacientes estudiados fueron caucásicos. Sin embargo, los análisis de PK poblacionales de decitabina indicaron que la raza no tuvo efecto aparente sobre la exposición a decitabina.

Información pre-clínica

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con decitabina. Los datos de la bibliografía indican que decitabina tiene potencial carcinogénico. Los datos disponibles procedentes de estudios *in vitro* e *in vivo* aportan evidencia suficiente de que decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la bibliografía también indican que decitabina tiene efectos adversos sobre todos los aspectos del ciclo reproductor, incluyendo fertilidad, desarrollo embriofetal y desarrollo posnatal. Los estudios de toxicidad con 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 también toxicidad gastrointestinal y, en los machos, atrofia testicular que no se corrigió en los períodos de recuperación previstos. La administración de decitabina a ratas neonatales/jóvenes mostró un perfil de toxicidad general similar al observado en ratas de más edad. El desarrollo neuroconductual y la capacidad reproductiva no fueron afectados cuando ratas neonatales/jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que indujeron la mielosupresión.

Specialist: CPB

MAF revision: VDV

QC: YK

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
ARG-DECI_powINJ_PI_CCDS Oct-18_V2.0_es
IF-2019-09015565-APN-DGA#ANMAT
Página 9 de 21

IF-2019-15237279-APN-DERM#ANMAT
Página 15 de 27