



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

DISPOSICIÓN Nº 2451

BUENOS AIRES, 27 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022325-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS ASPEN S.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. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN Nº **2 4 5 1**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto 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 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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN Nº 2451

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 ACITEB y nombre/s genérico/s DECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

S
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 SALUD



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

DISPOSICIÓN Nº **2451**

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

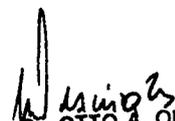
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar 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:1-0047-0000-022325-10-2

DISPOSICIÓN Nº: **2451**


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2451

Nombre comercial: ACITEB

Nombre/s genérico/s: DECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACITEB.

Clasificación ATC: L01BC08.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLASICOS (MDS) QUE INCLUYEN TODOS LOS SUBTIPOS FRANCESES - AMERICANOS - BRITANICOS DE MDS DE



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

2451

NOVO Y SECUNDARIOS PREVIAMENTE TRATADOS O NO TRATADOS (ANEMIA REFRACTARIA, 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 DEL 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 C.S.P. pH=6,7-7,3, FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 68 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I DE GOMA BROMOBUTILO Y SELLO FLIP-OFF DE ALUMINIO

Presentación: envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

5,
R
M



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C, PRESERVAR DE LA
LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 2451

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



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 inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2451

Orsingher

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022325-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2451, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACITEB

Nombre/s genérico/s: DECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ACITEB.

Clasificación ATC: L01BC08.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROMES MIELODISPLASICOS (MDS) QUE INCLUYEN TODOS LOS SUBTIPOS FRANCESES - AMERICANOS - BRITANICOS DE MDS DE NOVO Y SECUNDARIOS PREVIAMENTE TRATADOS O NO TRATADOS (ANEMIA REFRACTARIA, 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 DEL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACIONES DE PRONOSTICOS.

5. Concentración/es: 50 mg de DECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DECITABINA 50 mg.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=6,7-7,3, FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 68 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV PARA INFUSION

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I DE GOMA BROMOBUTILO Y SELLO FLIP-OFF DE ALUMINIO

Presentación: envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

7



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

Contenido por unidad de venta: envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

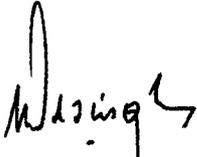
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C, PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado N° **56684**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 ABR 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2451


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

PROYECTO DE PROSPECTO

ACITEB

DECITABINA 50 mg

Polvo liofilizado para inyectable



Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

Decitabina	50 mg
Fosfato monobásico de potasio	68 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p, pH 6.7-7.3

Acción Terapéutica:

Agente Antineoplásico

Indicaciones

ACITEB está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) que incluyen todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos de MDS 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 del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

Se cree que decitabina ejerce sus efectos antineoplásicos después de la fosforilación e incorporación directa al ADN e inhibición de la metiltransferasa del ADN, que causa la hipometilación del ADN y la diferenciación celular o apoptosis. Decitabina inhibe la metilación del ADN in vitro, que se logra con 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 del ADN y la decitabina incorporada en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la decitabina.

Propiedades Farmacocinéticas

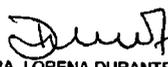
No existe información disponible sobre la farmacocinética de decitabina con la dosis indicada de 15 mg/m². Los pacientes con tumores sólidos avanzados recibieron una infusión de 72 horas de decitabina de 20 a 30 mg/m²/día.

La farmacocinética de decitabina se caracterizó mediante una disposición bifásica. El clearance total del organismo (media ± SD) fue de 124 ± 19 L/hr/m², la vida media de eliminación de fase terminal fue de 0,51 ± 0,31 hr. 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 los seres humanos. Una de las vías de eliminación de decitabina parece ser la desaminación por la citidina desaminasa hallada principalmente en el hígado pero también en granulocitos, epitelio intestinal y sangre entera.

Poblaciones Especiales

No se han estudiado los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, edad o raza en la farmacocinética de decitabina.


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA NICOLETTI
APODERADA



Interacciones con otros medicamentos

No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa con decitabina. Los estudios in vitro en microsomas de hígado humano sugieren que decitabina es poco probable que inhiba o induzca las enzimas del citocromo P450. Los estudios de metabolismo in Vitro han sugerido que decitabina no es un sustrato para las enzimas del citocromo P450 del hígado humano. Como la unión a las proteínas plasmáticas de decitabina es insignificante (<1%), no se esperan interacciones debido al desplazamiento de drogas más altamente unidas a las proteínas plasmáticas:

Posología – Modo de Administración

Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis recomendada de Decitabina es de 15 mg/m² administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

Ciclos Subsiguientes de Tratamiento

El ciclo anterior se debe repetir cada 6 semanas. 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. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente sigue beneficiándose.

Ajuste o Demora de la Dosis en Base a los Valores de Laboratorio de Hematología

Si la recuperación hematológica (ANC \geq 1,000/ μ L y plaquetas \geq 50,000/ μ L) de un ciclo previo de tratamiento con Decitabina necesita más de 6 semanas, entonces se debe retrasar el siguiente ciclo de terapia con Decitabina y se debe reducir la dosis siguiendo este algoritmo:

- Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas – se debe retrasar la administración de Decitabina durante 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 recomenzar la terapia.
- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas – Se debe evaluar al paciente para la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en ausencia de progresión, la dosis de Decitabina 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, y se debe mantener o aumentar en los ciclos subsiguientes según sea clínicamente indicado.

Si se presentan algunas de las siguientes toxicidades no hematológicas, no se debe reiniciar el tratamiento con Decitabina hasta que la toxicidad haya sido resuelta: 1) creatinina sérica \geq 2 mg/dL; 2) SGPT, bilirrubina total \geq 2 veces ULN; y 3) infección activa o no controlada.

Uso en Pacientes Geriátricos

Por lo general se administró a los pacientes geriátricos con 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

Decitabina es una droga citotóxica y, como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución cuando se manipula y prepara Decitabina. Por favor referirse a la sección Manipulación y Eliminación.

Decitabina se debe reconstituir en forma aséptica con 10 ml de Agua Estéril para Inyectables (USP); después de la reconstitución, cada ml contiene aproximadamente 5,0 mg de decitabina a pH 6,7-7,3. Inmediatamente después de la reconstitución, la solución se debe diluir con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyectables; Solución Dextrosada al 5% para Inyectables o Solución Ringer Lactato para Inyectables con una concentración final de la droga de 0,1 – 1,0 mg/ml. Salvo que se use dentro de los 15 minutos de la reconstitución, la solución diluida debe ser preparada usando líquidos fríos de infusión (2°C - 8°C) y almacenar a 2°C - 8°C (36°F - 46°F) durante hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

Contraindicaciones:

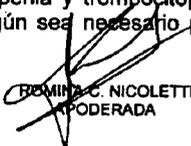
El producto está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la decitabina.

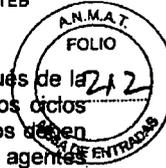
Precauciones

Generales

El tratamiento con Decitabina está asociado con neutropenia y trombocitopenia. Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según sea necesario para controlar la


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA – M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
PODERADA



respuesta y toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo de dosificación. 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**. 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 MDS. Puede aparecer con mayor frecuencia mielosupresión y empeoramiento de la neutropenia en el primer o segundo ciclo de tratamiento, y no necesariamente indica una progresión de MDS subyacente.

No existen datos sobre el uso de Decitabina en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, se debe usar Decitabina con precaución en estos pacientes. Si bien el metabolismo es extensivo, el sistema del citocromo P450 no parece estar involucrado. En los ensayos clínicos, no se administró Decitabina a pacientes con creatinina sérica > 2,0 mg/dL, transaminasas mayores a 2 veces el valor normal, o bilirrubina sérica > 1,5 mg/dL.

Información para Pacientes

Los pacientes deben informarle a su médico acerca de cualquier enfermedad hepática o renal subyacente.

Se debe prevenir a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Decitabina.

Se debe prevenir a los hombres que no procreen mientras reciben tratamiento con Decitabina, y durante los dos meses posteriores al tratamiento.

Análisis de Laboratorio

Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según necesario para controlar la respuesta y toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo. Se deben obtener hepatogramas y creatinina sérica con anterioridad al inicio del tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

No se han llevado a cabo evaluaciones formales de interacciones droga-droga entre decitabina y otros agentes.

Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad

No se ha realizado una evaluación formal de la carcinogenicidad de 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 L5178Y, y se produjeron mutaciones en un transgen de Escherichia coli lac-I en el ADN colónico de ratones tratados con decitabina. Decitabina causó rearrreglos cromosómicos en las larvas de las moscas 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 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 útero 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 útero con machos no tratados. Las hembras no tratadas apareadas con machos expuestos in útero mostraron una disminución de la fertilidad a los 3 y 5 meses de edad (porcentaje de embarazo del 36% y 0%, respectivamente). En los ratones macho administrados con inyecciones IP de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m² de decitabina (aproximadamente 0,3% al 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 medidas hematológicas (recuentos de glóbulos blancos y hemoglobina). Hubo una reducción en el peso de los testículos, se observó una histología anormal y se halló una 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.

Embarazo

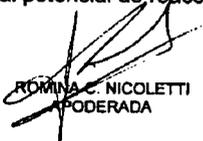
Efectos Teratogénicos:

Ver **Advertencias**

Lactancia:

Se desconoce si decitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Ya que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
CODERADA



serías de Decitabina en lactantes, se debe decidir si se discontinúa, o no, la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

Uso Pediátrico:

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

Uso Geriátrico:

Del número total de pacientes expuestos a Decitabina en el estudio fase 3, 61 de 83 pacientes tenían 65 años de edad o mayores, mientras que 21 de 83 pacientes tenían 75 años de edad o mayores. No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o efectividad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

ADVERTENCIAS

Embarazo – Efectos teratogénicos:

Decitabina puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. La toxicidad de desarrollo de decitabina se examinó en ratones expuestos a inyecciones IP (intraperitoneales) únicas (0, 0,9 y 3,0 mg/m², aproximadamente 2% y 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días de gestación 8, 9, 10 u 11. 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 obtuvo 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 sus patas traseras y defectos digitales en sus patas delanteras y traseras. En las 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 de gestación 9-12, 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 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 6,0 mg/m².

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan Decitabina. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Decitabina. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Uso en Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que no procreen mientras reciban tratamiento con Decitabina, y durante los dos meses posteriores al tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas que Ocurren con Mayor Frecuencia: neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, pirexia, náuseas, tos, petequia, constipación, diarrea, e hiperglucemia.

Reacciones Adversas que con Mayor Frecuencia (≥ 1%) Causan una Intervención Clínica en el Ensayo Fase 3 en el Grupo Tratado con Decitabina:

Discontinuación: trombocitopenia, neutropenia, neumonía, infección compleja por *Mycobacterium avium*, paro cardiorrespiratorio, aumento de la bilirrubina en sangre, hemorragia intracraneana, análisis anormales de la función hepática.

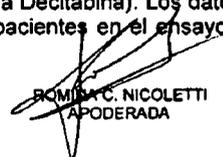
Demora de la Dosis: neutropenia, edema pulmonar, fibrilación auricular, infección de la línea central, neutropenia febril.

Dosis Reducida: neutropenia, trombocitopenia, anemia, letargo, edema, taquicardia, depresión, faringitis.

Análisis de la Información de Reacciones Adversas

Decitabina se estudió en 2 estudios de grupo único Fase 2 (N = 66, N = 98) y 1 estudio controlado Fase 3 (Terapia de Apoyo) (N = 83 expuesto a Decitabina). Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Decitabina en 83 pacientes en el ensayo MDS Fase 3.


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA – M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



En el ensayo Fase 3, los pacientes 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 (rango 0 a 9).

La Tabla 4 presenta todos los eventos adversos sin tomar en cuenta la causalidad que ocurre 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 4 - Eventos Adversos Informados en ≥5% de Pacientes en el Grupo Tratado con Decitabina y con un Porcentaje Mayor que en el Grupo Tratado con Terapia de Apoyo en el Ensayo MDS Fase 3

	Decitabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración		
Pirexia	44 (53)	23 (28)
Edema periférico	21 (25)	13 (16)
Rigores	18 (22)	14 (17)
Edema NOS	15 (18)	5 (6)
Dolor NOS	11 (13)	5 (6)
Letargo	10 (12)	3 (4)
Sensibilidad NOS	9 (11)	0 (0)
Caída	7 (8)	3 (4)
Molestias torácicas	6 (7)	3 (4)
Pirexia intermitente	5 (6)	3 (4)
Malestar	4 (5)	1 (1)
Crepitaciones	4 (5)	1 (1)
Eritema en el lugar del catéter	4 (5)	1 (1)
Dolor en el lugar del catéter	4 (5)	0 (0)
Hinchazón en el lugar de la inyección	4 (5)	0 (0)
Trastornos Hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	12 (14)	4 (5)

	Decitabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)
Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia NOS	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia NOS	23 (28)	11 (14)
Linfoadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
Trastornos cardíacos		
Edema pulmonar NOS	5 (6)	0 (0)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	5 (6)	0 (0)


 DRA. LORENA DURANTE
 FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
 DIRECTORA TÉCNICA


 ROMINA C. NICOLETTI
 PODERADA



	Declabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Aumento de bicarbonato en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de cloruro en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de proteínas totales	4 (5)	3 (4)
Disminución del bicarbonato en sangre	4 (5)	1 (1)
Disminución de la bilirrubinemia	4 (5)	1 (1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiper glucemia NOS	27 (33)	16 (20)
Hipoalbuminemia	20 (24)	14 (17)
Hipomagnesemia	20 (24)	6 (7)
Hipocalcemia	18 (22)	10 (12)
Hiponatremia	16 (19)	13 (16)
Disminución del apetito NOS	13 (16)	12 (15)
Anorexia	13 (16)	8 (10)
Hiperkalemia	11 (13)	3 (4)
Deshidratación	5 (6)	4 (5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	17 (20)	8 (10)
Dolor en extremidades	16 (19)	8 (10)
Dolor de espalda	14 (17)	5 (6)
Dolor de la pared torácica	6 (7)	1 (1)
Malestar musculoesquelético	5 (6)	0 (0)
Mialgia	4 (5)	1 (1)

	Declabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	35 (42)	13 (16)
Constipación	29 (35)	11 (14)
Diarrea NOS	28 (34)	13 (16)
Vómitos NOS	21 (25)	7 (9)
Dolor abdominal (NOS)	12 (14)	5 (6)
Petequia en la mucosa oral	11 (13)	4 (5)
Estomatitis	10 (12)	5 (6)
Dispepsia	10 (12)	1 (1)
Ascitis	8 (10)	2 (2)
Sangrado gingival	7 (8)	5 (6)
Hemorroides	7 (8)	3 (4)
Heces flojas	6 (7)	3 (4)
Ulceración de lengua	6 (7)	2 (2)
Disfagia	5 (6)	2 (2)
Trastornos del tejido blando oral NOS	5 (6)	1 (1)
Ulceración de labios	4 (5)	3 (4)
Distensión abdominal	4 (5)	1 (1)
Dolor abdominal superior	4 (5)	1 (1)
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	4 (5)	0 (0)
Glosodinia	4 (5)	0 (0)

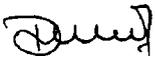

 DRA. LORENA DURANTE
 FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
 DIRECTORA TÉCNICA


 ROMINA C. NICOLETTI
 FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
 FARMACÉUTICA



	Declabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Infecciones e Infestaciones		
Neumonía NOS	18 (22)	11 (14)
Celulitis	10 (12)	6 (7)
Infección por Cándidas NOS	8 (10)	1 (1)
Infección relacionada al catéter	7 (8)	0 (0)
Infección del tracto urinario NOS	6 (7)	1 (1)
Infección por estafilococos	6 (7)	0 (0)
Candidiasis oral	5 (6)	2 (2)
Sinusitis NOS	4 (5)	2 (2)
Bacteriemia	4 (5)	0 (0)
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		
Reacciones a la transfusión	6 (7)	3 (4)
Abrasión NOS	4 (5)	1 (1)
Investigaciones		
Soplo cardíaco NOS	13 (16)	9 (11)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre NOS	9 (11)	7 (9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	8 (10)	7 (9)
Aumento de la urea en sangre	8 (10)	1 (1)
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	7 (8)	5 (6)
Disminución de la albuminemia	6 (7)	0 (0)

	Declabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	23 (28)	11 (14)
Mareos	15 (18)	10 (12)
Hipoestesia	9 (11)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	23 (28)	11 (14)
Estado de confusión	10 (12)	3 (4)
Ansiedad	9 (11)	8 (10)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	5 (6)	3 (4)
Frecuencia urinaria	4 (5)	1 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	33 (40)	25 (31)
Faringitis	13 (16)	6 (7)
Crepitaciones en pulmón	12 (14)	1 (1)
Disminución de los sonidos respiratorios	8 (10)	7 (9)
Hipoxia	8 (10)	4 (5)
Estertores	7 (8)	2 (2)


 DRA. LORENA DURANTE
 FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
 DIRECTORA TÉCNICA


 ROMINA C. NICOLETTI
 PODERADA



	Decitabina N = 83 (%)	Terapia de Apoyo N = 81 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Equimosis	18 (22)	12 (15)
Rash NOS	16 (19)	7 (9)
Eritema	12 (14)	5 (6)
Lesiones en piel NOS	9 (11)	3 (4)
Prurito	9 (11)	2 (2)
Alopecia	7 (8)	1 (1)
Urticaria NOS	5 (6)	1 (1)
Edema facial	5 (6)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Petequia	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión NOS	5 (6)	4 (5)
Hematoma NOS	4 (5)	3 (4)

Sobredosificación

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano para efectuar los tratamientos específicos, o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

Presentaciones:

Decitabina: Envases conteniendo 1,5 y 10 frasco-ampollas de 20 ml siendo el último para Uso Exclusivo de Hospitales.

Conservación: Conservar en su envase original al abrigo de la luz y la humedad a temperaturas menores a 25° C.

Solución reconstituida: A menos que se use dentro de los 15 minutos desde la reconstitución, la solución diluida debe prepararse usando fluidos para infusión fríos (2° C - 8° C) y conservarse a una temperatura de entre 2° C - 8° C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

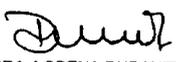
Laboratorio Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 - C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Natalia Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3.446/54 - CABA - Rep. Argentina.

Fecha de última revisión:


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA



PROYECTO DE ROTULO

ACITEB
DECITABINA 50 mg
Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 1 frasco-ampolla x 20 ml.

Composición cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

Decitabina	50 mg
Fosfato monobásico de potasio	68 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p, pH 6.7-7.3

Posología: Ver prospecto interno

Conservación: Conservar en su envase original al abrigo de la luz y la humedad a temperaturas menores a 25° C.

Solución reconstituida: A menos que se use dentro de los 15 minutos desde la reconstitución, la solución diluida debe prepararse usando fluidos para infusión fríos (2° C - 8° C) y conservarse a una temperatura de entre 2° C - 8° C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°:

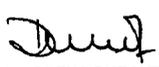
Laboratorio Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 - C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Natalia Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3.446/54 - CABA - Rep. Argentina.

(Igual texto corresponde a las presentaciones de Envases conteniendo 5 y 10 frasco-ampollas de 20 ml siendo el último para Uso Exclusivo de Hospitales.).


DRA. LORENA DURANTE
FARMACÉUTICA - M.N. 13.291
DIRECTORA TÉCNICA


ROMINA C. NICOLETTI
APODERADA