



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

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

DISPOSICIÓN Nº

5125

BUENOS AIRES, 14 AGO 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005054-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DETAVI / DECITABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES 50 mg, aprobada por Certificado Nº 54.891.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N°

5 1 2 5

Que a fojas 259 y 260 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DETAVI / DECITABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES 50 mg, aprobada por Certificado N° 54.891 y Disposición N° 0402/09, propiedad de la firma LABORATORIO DOSA S.A., cuyos textos constan de fojas 154 a 175, 183 a 204 y 212 a 233, para los prospectos, de fojas 176 a 177, 205 a 206 y 234 a 235, para los rótulos y de fojas 238 a 255, para la información para paciente de fojas 238 a 255.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0402/09 los prospectos autorizados por las fojas 154 a 175, los rótulos autorizados por las fojas 176 a 177, la información para el



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

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

DISPOSICIÓN N° 5 1 2 5

paciente de fojas 238 a 243, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.891 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005054-13-7

DISPOSICIÓN N°

js

5 1 2 5

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



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

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5...1...2...5** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.891 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DETAVI / DECITABINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0402/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009767-08-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0402/09.-	Prospectos de fs. 154 a 175, 183 a 204 y 212 a 233, corresponde desglosar de fs. 154 a 175. Rótulos de fs. 176 a 177, 205 a 206 y 234 a 235, corresponde desglosar de fs. 176 a 177. Información para el paciente 238 a 255, corresponde desglosar de fs. 238 a 243.-



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

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO DOSA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.891 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **14 AGO 2013**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-005054-13-7

DISPOSICIÓN N° **5125**

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

*js*

js

*2*

5125



**DETAVI**  
**DECITABINA 50mg**

**Polvo liofilizado para Inyectables**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**Composición cuali-cuantitativa:**

Cada frasco ampolla de DETAVI contiene:

Decitabina	50mg
Fosfato monobásico de potasio	68mg
Hidróxido de Sodio	11,6mg

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Agente antineoplásico

**INDICACIONES**

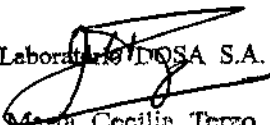
DETAVI está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) que incluyen todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos de MDS de novo y secundarios previamente tratados o no tratados (anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria 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.

**DESCRIPCIÓN**

DETAVI (decitabina) Inyectable es un polvo liofilizado estéril blanco a casi blanco provisto en un frasco ampolla de vidrio incoloro transparente.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica, 2011, 10163  
Buenos Aires, Argentina





### 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/m<sup>2</sup>. Los pacientes con tumores sólidos avanzados recibieron una infusión de 72 horas de decitabina de 20 a 30 mg/m<sup>2</sup>/día.

La farmacocinética de Decitabina se caracterizó mediante una disposición bifásica. El clearance total del organismo (media ± SD) fue de 124 ± 19 L/hr/m<sup>2</sup>, 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**

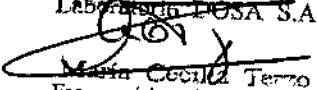
No se han estudiado los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, edad o raza en la farmacocinética de decitabina.

### **Interacciones Droga-Droga**

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

2

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacóloga  
Dirección Técnica



interacciones debido al desplazamiento de drogas más altamente unidas a las proteínas plasmáticas.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Ensayo Fase 3

Un ensayo abierto, randomizado, multicéntrico y controlado evaluó a 170 pacientes adultos con síndromes de mielodisplasia (MDS) que cumplieran con los criterios de clasificación Franceses-Americanos-Británicos (FAB) y las puntuaciones de pronósticos de Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto Riesgo, del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS). Se randomizaron ochenta y nueve pacientes a la terapia con Decitabina más una terapia de apoyo (sólo 83 recibieron Decitabina), y 81 a la terapia de apoyo (SC) sola. No estaba previsto incluir a pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (AML). 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 SC) recibieron el diagnóstico de AML en la admisión. La demografía basal y otras características de los pacientes en la población con Intención de Tratar (ITT) fueron similares entre ambos grupos, según se muestra en la **Tabla 1**.

**Tabla 1 - Demografía Basal y Otras Características de Pacientes (ITT)**

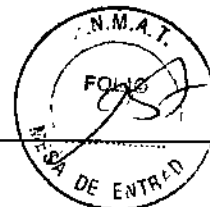
Demografía u otras Características de Pacientes	Decitabina N = 89	Terapia de Apoyo N = 81
<b>Edad (años)</b>		
Media ( $\pm$ SD)	69 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10
Promedio (IQR)	70 (65-76)	70 (62-74)
(Rango: min.-máx.)	(31-85)	(30-82)
<b>Sexo n(%)</b>		
Masculino	59 (66)	57 (70)
Femenino	30 (34)	24 (30)
<b>Raza n(%)</b>		
Blanca	83 (93)	76 (94)
Negra	4 (4)	2 (2)
Otra	2 (2)	3 (4)
<b>Semanas desde el Diagnóstico de MDS</b>		
Media ( $\pm$ SD)	86 $\pm$ 131	77 $\pm$ 119
Promedio (IQR)	29 (10-87)	35 (7-98)
(Rango: min.-máx.)	(2-667)	(2-865)
<b>Terapia Previa para MDS n(%)</b>		
Sí	27 (30)	19 (23)
No	62 (70)	62 (77)

Laboratorio SOBA S.A.

María Cecilia Terzo  
Farmacéutica, M.D., M.Sc.  
Directora Técnico



5125



<b>Estado de Transfusión de RBC n(%)</b>		
Independiente	23 (26)	27 (33)
Dependiente	66 (74)	54 (67)
<b>Estado de Transfusión de Plaquetas n(%)</b>		
Independiente	69 (78)	62 (77)
Dependiente	20 (22)	19 (23)
<b>Clasificación IPSS n(%)</b>		
Intermedio-1	28 (31)	24 (30)
Intermedio-2	38 (43)	36 (44)
Alto Riesgo	23 (26)	21 (26)

<b>Clasificación FAB n (%)</b>		
RA	12 (13)	12 (15)
RARS	7 (8)	4 (5)
RAEB	47 (53)	43 (53)
RAEB-t	17 (19)	14 (17)
CMML	6 (7)	8 (10)

Los pacientes randomizados al grupo tratado con Decitabina recibieron Decitabina por infusión intravenosa a una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> durante un período de 3 horas, cada 8 horas, por 3 días consecutivos. Este ciclo se repitió cada 6 semanas, dependiendo de la respuesta clínica y toxicidad del paciente. La terapia de apoyo consistió en transfusiones de sangre y de productos sanguíneos, antibióticos profilácticos, y factores de crecimiento hematopoyéticos. Los puntos finales co-primarios del estudio fueron el porcentaje de respuesta general (respuesta completa + respuesta parcial) y el tiempo hasta AML o muerte. Las respuestas se clasificaron empleando los criterios del Grupo Internacional de Trabajo MDS (IWG); se requirió que los pacientes sean independientes a la transfusión de RBC y plaquetas durante el tiempo de respuesta. Los criterios de respuesta se proporcionan en la **Tabla 2**:

**Tabla 2 - Criterios de Respuesta para el Ensayo Fase 3 \***

Respuesta (CR)	Completa	Médula Ósea	Sobre aspirados repetidos:
≥ 8 semanas			<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5% mieloblastos</li> <li>• Sin cambios displásicos</li> </ul>

Laboratorio DOXA S.A.

María Cecilia Terzo  
 Farmacóloga  
 Dirección Técnica

5125



	<b>Sangre Periférica</b>	<b>En todas las muestras durante la respuesta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hgb &gt; 11 g/dL (sin transfusiones ni eritropoyetina)</li> <li>• ANC <math>\geq</math> 1500/<math>\mu</math>L (sin factor de crecimiento)</li> <li>• Plaquetas <math>\geq</math> 100.000/<math>\mu</math>L (sin agente trombopoyético)</li> <li>• Sin blastos y sin displasia</li> </ul>
<b>MRespuesta Parcial (PR)</b> $\geq$ 8 semanas	<b>Médula Ósea</b>	<b>Sobre aspirados repetidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math>50% de disminución en los blastos sobre los valores previos al tratamiento</li> <li>○</li> <li>• Mejoría hacia una clasificación MDS FAB menos avanzada</li> </ul>
	<b>Sangre Periférica</b>	<b>Igual que para CR</b>

\* Cheson BD, Bennett JM, et al. Report of an International Working Group to Standardize

El porcentaje de respuesta general (CR+PR) en la población ITT fue del 17% en pacientes tratados con Decitabina y del 0% en el grupo tratado con SC ( $p < 0,001$ ). (**Ver Tabla 3**) El porcentaje de respuesta general fue del 21% (12/56) en pacientes tratados con Decitabina considerados evaluables para la respuesta (es decir, aquellos pacientes con MDS confirmada patológicamente en la admisión 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 beneficios en un 13% adicional de los pacientes tratados con Decitabina que habían tenido mejoría hematológica, definida como una respuesta menor a la PR de duración de al menos 8 semanas, en comparación con el 7% de los pacientes tratados con SC. El tratamiento con Decitabina no demoró en forma significativa el tiempo promedio hasta AML o muerte versus la terapia de apoyo.

  
Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo  
Farmacoposición 1511-12153  
Diciembre 2000

Tabla 3 - Análisis de Respuesta (ITT)

Parámetro	DETAVI N = 89	Terapia de Apoyo N = 81
<b>Porcentaje de Respuesta General (CR + PR) †</b>	<b>15 (17%)**</b>	<b>0 (0%)</b>
Respuesta completa (CR)	8 (9%)	0 (0%)
Respuesta parcial (PR)	7 (8%)	
<b>Duración de la Respuesta</b>		
Tiempo medio hasta la respuesta (CR + PR)	93 (55-272)	NA
Días (Rango)	288 (116-388)	NA
Duración media hasta la respuesta (CR + PR)		
Días (Rango)		

\*\* valor  $p < 0,001$  del ensayo exacto de Fisher bilateral que compara Decitabina Vsd. Terapia de apoyo

† en el modelo del punto final co-primario, se necesita un valor  $p \leq 0,024$  para lograr significancia estadística.

Todos los pacientes con una CR o PR fueron independientes a las transfusiones de RBC y plaquetas en ausencia de factores de crecimiento.

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

### Estudios Fase 2

Se condujeron dos estudios abiertos, de grupo único y multicéntricos adicionales en Europa para evaluar la seguridad y eficacia de Decitabina en pacientes con MDS con cualquiera de los subtipos FAB. Decitabina se infundió por vía intravenosa con una dosis de  $15 \text{ mg/m}^2$  durante un período de 4 horas, cada 8 horas, en los días 1, 2 y 3 de la semana 1 cada 6 semanas (1 ciclo). Los resultados de los estudios fase 2 fueron consistentes con los resultados del ensayo Fase 3 con porcentajes generales de respuesta del 26% (N=66) y 24% (N=98).

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis recomendada de DETAVI es de  $15 \text{ mg/m}^2$  administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días o bien  $20 \text{ mg/m}^2$  en infusión endovenosa de 1 hs por día por 5

*n*

Laboratorios BOISA S.A.  
  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica  
 Dirección Tucumán



días. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

### **Ciclos Subsiguientes de Tratamiento**

El ciclo anterior se debe repetir cada 6 semanas. Con cualquiera de los 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 en ser obtenida.

En el régimen de dosificación de 5 días, en estudios Fase 2, el tiempo medio de respuesta fue de 3,5 ciclos. El régimen de dosificación de 3 días, en estudio Fase 3, el tiempo medio de respuesta (Remisión completa y parcial) acorde al criterio del Grupo Internacional de Trabajo (IWG 2000), que incluye la independencia de transfusión fue de 3 ciclos de tratamiento.

El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente siga beneficiándose, obteniendo la estabilidad de la enfermedad o ausencia de progresión de la misma.


Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (Ej. recuento de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos [RAN]), no han regresado a los niveles del pre tratamiento o si ocurre una progresión de la enfermedad ( conteo de blástos periféricos están aumentando o conteo de blastos en médula ósea están empeorando) puede considerarse que el paciente no responde, y otras opciones de tratamiento deben considerarse.

#### Régimen de dosificación de 5 días de tratamiento:

En un ciclo de tratamiento, DETAVI es administrado en una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por infusión intravenosa en 1 hora repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (p.e un total de 5 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe de exceder los 20 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m<sup>2</sup> .Si se salta un dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Este régimen es apropiado para ser llevado de manera ambulatoria.

#### Régimen de dosificación de 3 días de tratamiento:

En un ciclo de tratamiento, DETAVI es administrado en una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas durante 3 días consecutivos (p.e. un total de 9 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 6 semanas dependiendo de la respuesta del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe exceder los 45mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de

  
 Laboratorio DUSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica  
 Dirección General

tratamiento no debe exceder los 135mg/m<sup>2</sup>. Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

**Manejo de Mielosupresión de grado 3-4 en los primeros 3 ciclos de tratamiento en los regímenes de 3 y 5 días**

Durante los primeros ciclos de tratamiento, los grados 3-4 de citopenias son comunes y pueden no presentar progresión de MDS. Las citopenias pretratamiento no mejoran hasta después del 3º ciclo.

En los 3 primeros ciclos, para optimizar los beneficios para el paciente en el contexto de la neutropenia y trombocitopenia moderada, todos los esfuerzos deben hacerse para mantener el tratamiento de dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento.

Concomitantemente puede ser administrada una profilaxis antimicrobiana según los lineamientos institucionales hasta la recuperación de los granulocitos. Los médicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o tratamiento de infecciones en pacientes con MDS.

Considerar la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de sangrado.

**Manejo de Mielosupresión de grado 3-4 más allá de los primeros 3 ciclos de tratamiento en los regímenes de 3 y 5 días**

***Modificaciones en el régimen de dosis después del 3º ciclo en el régimen de 5 días***

La reducción de dosis no es recomendada en este contexto clínico para optimizar beneficios para el paciente. La dosis debe espaciarse en el caso de que apareciera un efecto tóxico posiblemente relacionado con el tratamiento:

- Grado 3-4 toxicidades no mielosupresoras.
- Severa mielosupresión asociada a complicaciones (infecciones no resueltas con una terapia antiinfecciosa adecuada, sangrado no resuelto con un tratamiento adecuado)
- Prolongada mielosupresión definida como trasplante de médula Hipocelular (5% o menos de células) sin evidencia de progresión de la enfermedad por 6 semanas o más después del inicio de la terapia.

Si la recuperación (RAN > 1.000/μL y plaquetas > 50.000/μL) requiere más de 8 semanas.

El paciente debe interrumpir el tratamiento de la droga y evaluarse la progresión de la enfermedad (por aspirado de médula ósea) con plazo de 7 días después de las 8 semanas. Para los pacientes que han sido tratados al menos durante 6 ciclos, y que siguen para obtener beneficios de la terapia, una demora prolongada más allá de las 8

Laboratorios POSA S.A.

Maria Cecilia Terzo  
Farmacóloga  
Dirección Técnico

5125



semanas se permite en ausencia de progresión, a discreción del médico.

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

Si la recuperación hematológica (RAN  $>1.000/\mu\text{L}$  y plaquetas  $>50.000/\mu\text{L}$ ) en un ciclo de tratamiento previo con el DETAVI, con citopenias persistente que se considera relacionado con la administración de la droga requiere más de 6 semanas, entonces el próximo ciclo de tratamiento de DETAVI se debe retrasar y reducir la dosis mediante el siguiente algoritmo.

Todas las reducciones de dosis que se presentan deben permanecer en vigor mientras dure la quimioterapia; no debe haber escalada de dosis.

- Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas – se debe retrasar la administración de DETAVI durante hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir en forma transitoria a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) 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 DETAVI se debe demorar hasta 2 semanas más y la dosis debe ser reducida a  $11 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 8 horas ( $33 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ,  $99 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$ ) al reiniciar la terapia, y se debe mantener o aumentar en los ciclos subsiguientes según sea clínicamente indicado.
- Recuperación requiere más de 10 semanas- Se debe interrumpir el tratamiento del paciente y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de médula ósea); en los 7 días posteriores al final de 10 semanas. Sin embargo en pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan para obtener beneficios de la terapia, una demora prolongada más allá de 10 semanas se puede permitir, en ausencia de progresión y a discreción del médico.

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

Laboratorio POSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica - R.F.P. 12153  
Durango, Toluca

5125



## 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 DETAVI

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

DETAVI se debe reconstituir en forma aséptica con 10 mL de Agua Estéril para Inyectables (USP); después de la reconstitución, cada mL contiene aproximadamente 5,0mg 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 durante hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

## CONTRAINDICACIONES

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

## ADVERTENCIAS

### **Embarazo – Efectos teratogénicos:**

DETAVI 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> y una disminución del peso fetal con ambas dosis. La dosis de 3 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis clínica diaria

Laboratorio POSA S.A.

*[Handwritten Signature]*  
María Cecilia Terzo  
Farmacóloga - FEBR 1989  
Directora Técnica

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  $3,6 \text{ mg/m}^2$  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  $6,0 \text{ mg/m}^2$ . Se observó una incidencia mayor de defectos en los dedos anteriores con dosis mayores a  $3,6 \text{ mg/m}^2$ . Se observó una reducción en el tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con  $6,0 \text{ mg/m}^2$ .

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 reciban tratamiento con DETAVI. 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 DETAVI, y durante los dos meses posteriores al tratamiento. (Ver PRECAUCIONES: Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad para el análisis de los efectos previos a la relación sexual de la exposición a la decitabina en la fertilidad masculina y la viabilidad embrionaria)

### **PRECAUCIONES**

#### **Generales**

El tratamiento con DETAVI está asociado con neutropenia y trombocitopenia. Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según sea necesario para controlar la 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 DOSIS Y 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 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 DETAVI en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, se debe usar DETAVI 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

Industria DUSA S.A.

*[Handwritten Signature]*  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica, NCM 12 153  
 Director Técnico





se administró DETAVI 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 DETAVI.

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

### Análisis de Laboratorio

Se deben realizar recuentos completos de sangre y plaquetas según sea 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 Droga-Droga

No se han llevado a cabo evaluaciones formales de interacciones droga-droga entre decitabina y otros agentes. (Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

### Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad

No se ha realizado una evaluación formal de la carcinogenicidad de decitabina.

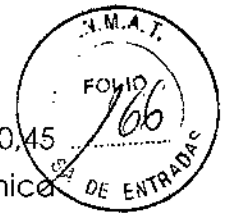
Se evaluó el potencial mutagénico de decitabina en diversos sistemas in vitro e in vivo. Decitabina aumentó la frecuencia de mutación en células de linfoma de ratón L5178Y, y se produjeron mutaciones en un transgen de *Escherichia coli* lac-I en el ADN colónico de ratones tratados con decitabina. Decitabina 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  $3 \text{ mg/m}^2$  (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 expuestas 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 los

Laboratorio FOXA S.A.

*[Handwritten Signature]*  
María Cecilia Terzo  
Pharmacologist, B.S., M.S., Ph.D.  
Director Técnico

5125



ratones macho administrados con inyecciones IP de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. En hembras apareadas con machos administrados con  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> 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 serias de DETAVI en lactantes, no se debe dar de amamantar durante el tratamiento con DETAVI

### **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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

El evento más importante y frecuente que ocurre como reacción adversa a la droga en el régimen de 5 y 3 días, es la mielosupresión y los efectos que ocurren como consecuencia de la misma.

### **Datos de estudios clínicos**

#### **Régimen de dosificación de 5 días**

Laboratorio DOSA S.A.  
Marta Cecilia Pérez  
Firma: [Firma manuscrita]  
Calle 100 No. 153  
Calle 100 No. 153



Los efectos adversos de la droga (ADR<sub>s</sub>) adicionales no fueron identificados en el análisis de la base de datos de seguridad post-comercialización.

**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 ( $\geq 1\%$ ) 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.

Demora de la Dosis: 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. En el ensayo Fase 3, los pacientes recibieron 15 mg/m<sup>2</sup> 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 6** 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 6 - Eventos Adversos Informados en  $\geq 5\%$  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 (%)
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)

Laboratorio L'ORÉAL S.A.  
  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacóloga - FOM - 12 143  
 Dirección Técnico

2

5125



Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia NOS	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia NOS	23 (28)	11 (14)
Linfadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Edema pulmonar NOS	5 (6)	0 (0)
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	5 (6)	0 (0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
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)
<b>Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración</b>		
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)

Laboratorio DUSA S.A.

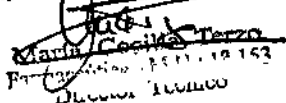
*Maria Cecilia Terzo*  
 Encargada de la Oficina de Control de Calidad  
 DUSA S.A.

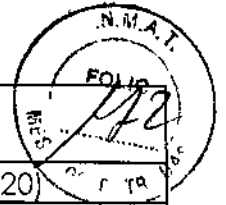
5 1 2 5



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)
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	12 (14)	4 (5)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
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)
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento</b>		
Reacciones a la transfusión	6 (7)	3 (4)
Abrasión NOS	4 (5)	1 (1)
<b>Investigaciones</b>		
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)
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)

Laboratorio DOSA S.A.

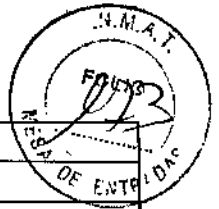
  
 María Cecilia Terzo  
 Responsable de Laboratorio  
 Dirección: 100000



<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Hiperglucemia 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)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
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)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	23 (28)	11 (14)
Mareos	15 (18)	10 (12)
Hipoestesia	9 (11)	1 (1)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	23 (28)	11 (14)
Estado de confusión	10 (12)	3 (4)
Ansiedad	9 (11)	8 (10)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Disuria	5 (6)	3 (4)
Frecuencia urinaria	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
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)
Goteo postnasal	4 (5)	2 (2)
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Equimosis	18 (22)	12 (15)
Rash NOS	16 (19)	7 (9)

Laboratorio DOSA S.A.  
 María Cecilia Terzo  
 Dirección Toluca

5125



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)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Petequia	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión NOS	5 (6)	4 (5)
Hematoma NOS	4 (5)	3 (4)

### Análisis de las Reacciones Adversas Clínicamente Importantes:

En el ensayo Fase 3, la mayor incidencia de eventos adversos Grado 3 o Grado 4 en el grupo tratado con Decitabina fue 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. Seis pacientes tuvieron eventos fatales asociados con su enfermedad adyacente y mielosupresión (anemia, neutropenia, y trombocitopenia) que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento medicinal. (Ver PRECAUCIONES). De los 83 pacientes tratados con Decitabina, 8 discontinuaron la terapia en forma permanente debido a eventos adversos; en comparación con 1 de 81 pacientes en el grupo tratado con terapia de apoyo.

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

Los Eventos Adversos Serios que ocurrieron en pacientes que recibían Decitabina sin tomar en cuenta la causalidad, no informados previamente en la **Tabla 6** incluyen:

- Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático: mielosupresión, esplenomegalia.
- Trastornos Cardíacos: infarto del miocardio, infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.
- Trastornos Gastrointestinales: dolor gingival, hemorragia gastrointestinal superior.

Laboratorio DOSA S.A.

*[Signature]*  
 María Cecilia Terzo  
 Directora Técnica



- Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración: dolor de pecho, astenia, inflamación de la mucosa, hemorragia en el lugar del catéter.
- Trastornos Hepatobiliares: colecistitis.
- Infecciones e Infestaciones: infección fúngica, sepsis, infección del tracto respiratorio superior, aspergilosis broncopulmonar, absceso peridiverticular, infección del tracto respiratorio, infección pulmonar por Pseudomonas, infección compleja por 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 del Mediastino: disnea, hemoptisis, infiltración pulmonar, embolia pulmonar, paro respiratorio, masa pulmonar.
- Reacción Alérgica: Se ha informado hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a Decitabina en un ensayo Fase 2.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe antídoto conocido para la sobredosis con DETAVI. 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 o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

### **PRESENTACIÓN**

DETAVI (decitabina) Inyectable se suministra como un polvo estéril liofilizado blanco a casi blanco, en un frasco ampolla de dosis única, acondicionado en cajas de 1 frasco ampolla. Cada frasco ampolla contiene 50 mg de decitabina.

### **ALMACENAMIENTO**

Almacenar los frascos ampolla entre 15° C y 30° 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 almacenarse a una temperatura de entre 2° C - 8° C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo

Distrito 100000





## Manipulación y Eliminación

Se deben aplicar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de drogas antineoplásicas. Se han publicado diversos lineamientos sobre este tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en los lineamientos sean necesarios o apropiados.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

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

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Presentaciones: Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Conservar el medicamento a temperatura ambiente (Entre 15 y 30°C).

Certificado N° 54.891

**Fecha de última actualización:** 27 Enero 2009

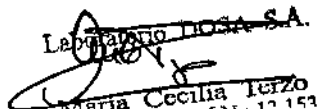
Elaborado en:

Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica, N° 12.153  
Director Técnico



5125



**PROYECTO DE ROTULO**

**DETAVI  
DECITABINA 50mg  
Polvo Liofilizado para Inyectable**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Un frasco ampolla de dosis única.  
Para Infusión intravenosa exclusivamente.

Formula Cualitativa-cuantitativa: Cada frasco ampolla contiene

Decitabina 50mg

Excipientes: Fosfato monobásico de Potasio; Hidróxido de Sodio c.s.p.

**Conservación:**

Conservar entre 15 - 30° C, en su envase original.

Solución reconstituida: Salvo que se utilice antes de transcurridos 15 minutos desde la reconstitución, la solución diluida debe prepararse utilizando fluidos fríos (Entre 2 - 8°C) y almacenarse a una temperatura de entre 2-8°C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

**Presentación:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

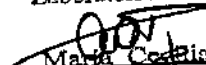
**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Formación N.º 12.143  
Distrito Federal

5125



Certificado N° 54.891

Lote:

Vencimiento:

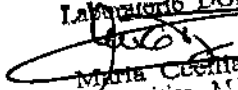
Elaborado en:

Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica, N° 12.153  
Diciembre 1988

2

5125



**Información para el Paciente**  
**DETAVI**  
**DECITABINA 50mg**

**Polvo liofilizado para Inyectables**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

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

**Contenido del prospecto**

1. Qué es Detavi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Detavi
3. Cómo usar Detavi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Detavi
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Detavi y para qué se utiliza**

Detavi contiene el principio activo "Decitabina". Es un medicamento contra el cáncer.

**Para qué se utiliza Detavi**

Detavi se utiliza para tratar un tipo de cáncer llamado "leucemia mieloide aguda" o "LMA". Es un tipo de cáncer que afecta a las células sanguíneas. Se le administrará Detavi cuando se le diagnostique por primera vez LMA. Este medicamento se utiliza únicamente en adultos de 65 o más años de edad.

**Cómo actúa Detavi**

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

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

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Detavi**

**No use Detavi:**

Si es alérgico a decitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo  
Farmacéutica  
Directora Técnica

5125



Si está dando el pecho.

Si no está seguro de si las condiciones anteriores le aplican a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Detavi.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Detavi: Si tiene número bajo de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos, una infección, una enfermedad hepática, un trastorno renal grave, un trastorno cardíaco.

Si no está seguro de si las condiciones anteriores le aplican a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Detavi.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Uso de Detavi con otros medicamentos**

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

### **Pruebas o controles**

Se le harán análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Detavi y al comienzo de cada ciclo de tratamiento. Estas pruebas sirven para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y el hígado y los riñones funcionan correctamente.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar Detavi si está embarazada porque puede dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Detavi.

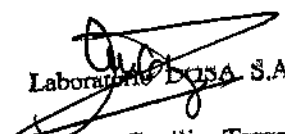
No puede dar el pecho a su hijo si está utilizando Detavi, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

### **Fertilidad masculina y femenina y anticoncepción**

Los hombres no deben engendrar un hijo mientras estén utilizando Detavi.

Los hombres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de haber suspendido el tratamiento.

n

  
Laboratorio DUSA S.A.  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica, 1977, 19 163  
Directora Técnica

5125



Consulte a su médico si desea conservar su semen antes de comenzar el tratamiento.

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Se desconoce cuándo es seguro para las mujeres quedarse embarazadas después de que se haya suspendido el tratamiento.

Consulte con su médico si desea congelar sus óvulos antes de comenzar el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Detavi contiene potasio y sodio**

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

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

### **3. Cómo usar Detavi**

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

### **Dosis recomendada**

Su médico calculará su dosis de Detavi, que dependerá de su estatura y su peso (superficie corporal).

Normalmente recibirá como mínimo 4 ciclos de tratamiento.

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

### **Cómo se administra Detavi**

La solución se administra por vía intravenosa (como perfusión) durante una hora.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

Laboratorio FIOSA S.A.  
*[Handwritten signature]*  
María Cecilia Terzo  
R. N. 123456789  
Directora Ejecutiva

5125



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

Fiebre: puede ser un signo de una infección causada por niveles bajos de glóbulos blancos (muy frecuente).

Dolor en el pecho o dificultad para respirar (con o sin fiebre o tos): pueden ser signos de una infección de los pulmones denominada "neumonía" (muy frecuente).

Hemorragia: incluyendo sangre en las heces. Puede ser un signo de hemorragia en el estómago o el intestino (frecuente).

Hemorragia dentro de la cabeza: sus síntomas pueden ser dificultad para moverse, para hablar o entender o para ver; dolor de cabeza intenso y repentino, convulsiones, entumecimiento o debilidad en cualquier parte del cuerpo (frecuente).

Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea. Se pueden deber a una reacción alérgica (hipersensibilidad) (frecuente).

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

#### **Otros efectos adversos de Delavi son**

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

Infección de orina hemorragia o formación de hematomas con mayor facilidad - pueden ser signos de una disminución del número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia) sensación de cansancio o palidez - pueden ser signos de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

- Dolor de cabeza
- hemorragia nasal
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- fiebre

~~Laboratorio DCSA S.A.~~  
~~Maria Cecilia Terzo~~  
~~Directora Técnica~~

5125



**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes) infección de la sangre provocada por bacterias - puede ser un signo de un nivel bajo de glóbulos blancos dolor de nariz o moqueo, dolor de los senos nasales llagas en la boca o la lengua

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes) disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia) placas rojas, elevadas y dolorosas en la piel, fiebre, aumento de los glóbulos blancos - pueden ser signos de "Dermatosis Neutrofílica Febril Aguda" o "Síndrome de Sweet".

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

### 5. Conservación de Detavi

Su médico, enfermero o farmacéutico son los responsables de la conservación de Detavi.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en la etiqueta del vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Almacenar los frascos ampolla entre 15° C y 30° 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 almacenarse a una temperatura de entre 2° C - 8° C hasta un máximo de 7 horas antes de su administración.

Su médico, enfermero o farmacéutico es responsable de la correcta eliminación de Detavi no utilizado.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de Detavi

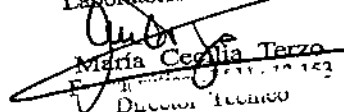
El principio activo es decitabina. Cada vial de polvo contiene 50 mg de decitabina. Tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada ml del concentrado contiene 5 mg de decitabina.

Los demás componentes son Fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio, y ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

#### Aspecto del producto y contenido del envase

Detavi es un polvo para concentrado para solución para perfusión de color blanco o casi blanco. Se presenta en un vial de vidrio de 20 ml que contiene 50 mg de decitabina. Cada envase contiene 1 vial.

Laboratorio ~~DOSA S.A.~~

  
María Cecilia Terzo  
Directora Técnica





5 1 2 5



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

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

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Conservar el medicamento a temperatura ambiente (Entre 15 y 30°C).

Certificado N° 54.891

**Fecha de última actualización:** 27 Enero 2009

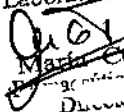
Elaborado en:

Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. – Girardot 1369 – (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Buenos Aires, 27 de Enero de 2009  
Directora Técnica