



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 8196

BUENOS AIRES, 06 OCT 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002615-15-1 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, DECITABINA 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 y Circular Nº 4/13.

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.

MPA
fe



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

DISPOSICIÓN N° 0196

Que a fojas 349 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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, DECITABINA 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 111 a 112, 146 a 147 y 180 a 181, para los rótulos, de fojas 82 a 110, 116 a 145 y 151 a 179, para los prospectos, y de fojas 331 a 348, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0402/09 los rótulos autorizados por las fojas 111 a 112, los prospectos autorizados por las fojas 82 a 110 y la información para el

Rp.
17/09



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

DISPOSICIÓN N° **8 1 9 6**

paciente autorizada por las fojas 331 a 336 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002615-15-1

DISPOSICIÓN N° **8 1 9 6**

Jfs

A.N.M.A.T.
Administrador Nacional
Ing. ROGELIO LOPEZ
Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

fo. 100 -



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8196** 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, DECITABINA 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° 3285/13.	Prospectos de fs. 82 a 110, 116 a 145 y 151 a 179, corresponde desglosar de fs. 82 a 110. Rótulos de fs. 111 a 112, 146 a 147 y 180 a 181, corresponde desglosar de fs. 111 a 112. Información para el paciente de fs. 331 a 348, corresponde desglosar de fs. 331 a 336.

Handwritten marks: "Rp." with a checkmark, "1/2017", and a circled "r".



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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....., del mes de..... **06 OCT 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-002615-15-1

DISPOSICIÓN N° **8196**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.
MOR.



PROYECTO DE ROTULO 8196

DETAVI
DECITABINA 50mg
Polvo Liofilizado para Inyectable

06 OCT 2015

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.
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.154
Díptico Técnica

1.07

8 1 9 6



Certificado N° 54.891

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

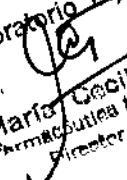
Palpa 2870 (1426) Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Fraccionado en:

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

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Non

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N. 1.3.152
Director Técnico



8283

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.
- DETAVI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 a más años de edad con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LMA) de novo o secundaria, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que no son candidatos a quimioterapia de inducción.

MAN

Laboratorio DOSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica S.A. N.º 13.153
Director Técnico

8196



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

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^2 . Los pacientes con tumores sólidos avanzados recibieron una infusión de 72 horas de decitabina de 20 a $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$.

La farmacocinética de Decitabina se caracterizó mediante una disposición bifásica. El clearance total del organismo (media \pm SD) fue de $124 \pm 19 \text{ L/hr/m}^2$, la vida media de eliminación de fase terminal fue de $0,51 \pm 0,31 \text{ hr}$. 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.

msm

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Torzo
Farmacóloga M.N.: 15.162
Directora Técnica

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 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
Edad (años)		
Media (\pm SD)	69 \pm 10	67 \pm 10
Promedio (IQR)	70 (65-76)	70 (62-74)
(Rango: min.-máx.)	(31-85)	(30-82)
Sexo n(%)		
Masculino	59 (66)	57 (70)
Femenino	30 (34)	24 (30)

Laboratorio POSA S.A.
 Carlos Casillas Torzo
 Farmacéutico M.N.: 13.784
 Director Técnico

Raza n(%)		
Blanca	83 (93)	76 (94)
Negra	4 (4)	2 (2)
Otra	2 (2)	3 (4)
Semanas desde el Diagnóstico de MDS		
Media (\pm SD)	86 \pm 131	77 \pm 119
Promedio (IQR)	29 (10-87)	35 (7-98)
(Rango: min.-máx.)	(2-667)	(2-865)
Terapia Previa para MDS n(%)		
Sí	27 (30)	19 (23)
No	62 (70)	62 (77)
Estado de Transfusión de RBC n(%)		
Independiente	23 (26)	27 (33)
Dependiente	66 (74)	54 (67)
Estado de Transfusión de Plaquetas n(%)		
Independiente	69 (78)	62 (77)
Dependiente	20 (22)	19 (23)
Clasificación IPSS n(%)		
Intermedio-1	28 (31)	24 (30)
Intermedio-2	38 (43)	36 (44)
Alto Riesgo	23 (26)	21 (26)
Clasificación FAB n (%)		
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/m² 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**:

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

10/2



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

Respuesta Completa (CR) ≥ 8 semanas	Médula Ósea	Sobre aspirados repetidos: <ul style="list-style-type: none"> • < 5% mieloblastos • Sin cambios displásicos
	Sangre Periférica	En todas las muestras durante la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Hgb > 11 g/dL (sin transfusiones ni eritropoyetina) • ANC ≥ 1500/μL (sin factor de crecimiento) • Plaquetas ≥ 100.000/μL (sin agente trombopoyético) • Sin blastos y sin displasia
MRespuesta Parcial (PR) ≥ 8 semanas	Médula Ósea	Sobre aspirados repetidos: <ul style="list-style-type: none"> • ≥50% de disminución en los blastos sobre los valores previos al tratamiento ○ • Mejoría hacia una clasificación MDS FAB menos avanzada
	Sangre Periférica	Igual que para CR

* 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

10/10

Laboratorio DQSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

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.

Tabla 3 - Análisis de Respuesta (ITT)

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

Laboratorio DOSA S.A.

 Maria Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Directora Técnica

El uso de Decitabina se investigó en otro ensayo de Fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico (DACO016) en sujetos con diagnóstico reciente de LMA de novo o secundaria según la clasificación de la OMS. Decitabina (n=242) se comparó con un tratamiento de elección (TE n=243) que consistió, dependiendo de la elección del paciente con asesoramiento del médico, en tratamiento de apoyo solo (n=28; 11,5%) o 20 mg/m² de citarabina por vía subcutánea una vez al día durante 10 días consecutivos, repetido cada 4 semanas (n=215; 88,5 %). Decitabina se administró en una perfusión intravenosa de 20 mg/m² durante una hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetidas cada 4 semanas.

No se incluyeron en el estudio sujetos que se consideraban candidatos a la quimioterapia de inducción convencional, como demuestran las siguientes características basales. La mediana edad de la población por intención de tratar (IT) eran de 73 años (intervalo de 64 a 91 años). El 36% de los sujetos presentaban características citogenéticas de riesgo intermedio. No se incluyó en el estudio a pacientes con citogenética favorable. El 25% de los sujetos presentaban un estado funcional del ECOG \geq 2. El 81% de los sujetos padecían enfermedades concomitantes importantes (por ejemplo, infección insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar). El número de pacientes tratados con Decitabina por grupo étnico fue de 2009 blancos (86,4%) y 33 asiáticos (13,6%).

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. El criterio de valoración secundario fue la tasa de remisiones completas, que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia sin acontecimientos fueron criterio de valoración terciarios.

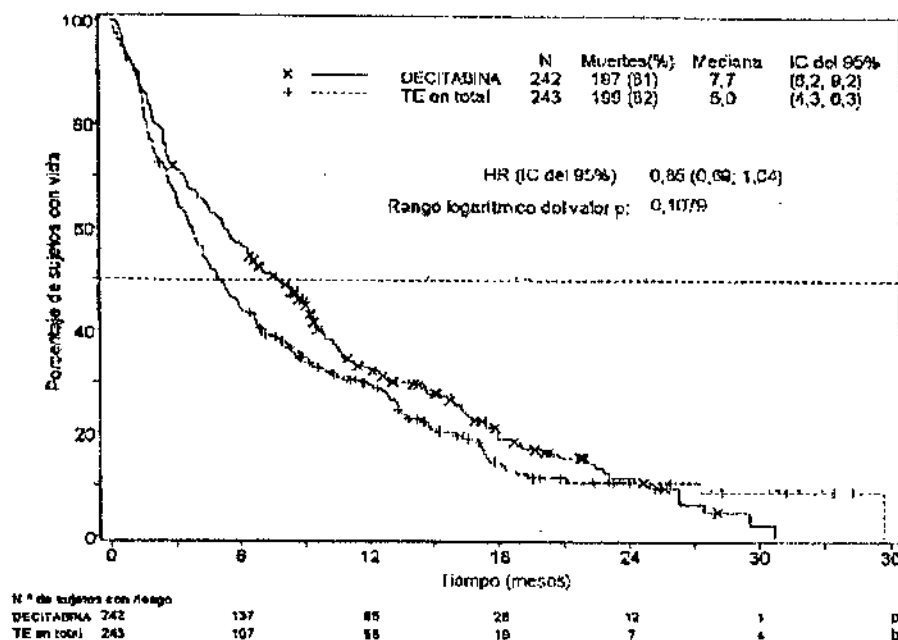
La medida de la supervivencia global en la población por intención de tratar fue de 7,7 meses en los sujetos tratados con Decitabina en comparación con 5,0 meses en los grupos de TE [índice de riesgo= 0,85; (IC del 95%: 0,69; 1,04); valor p=0,1079]. La diferencia no alcanzó significación estadística; sin embargo, se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia, con una reducción del riesgo de muerte del 15%, en los sujetos del grupo de Decitabina (figura 1). Cuando se censuró con respecto al tratamiento posterior con modificaciones de la enfermedad (es decir, quimioterapia de inducción o hipometilantes), el análisis de la supervivencia global reveló una reducción del riesgo de muerte del 20% en los sujetos del grupo de Decitabina [índice de riesgo = 0,80; (IC del 95%: 0,64; 0,99), valor p=0,0437].

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

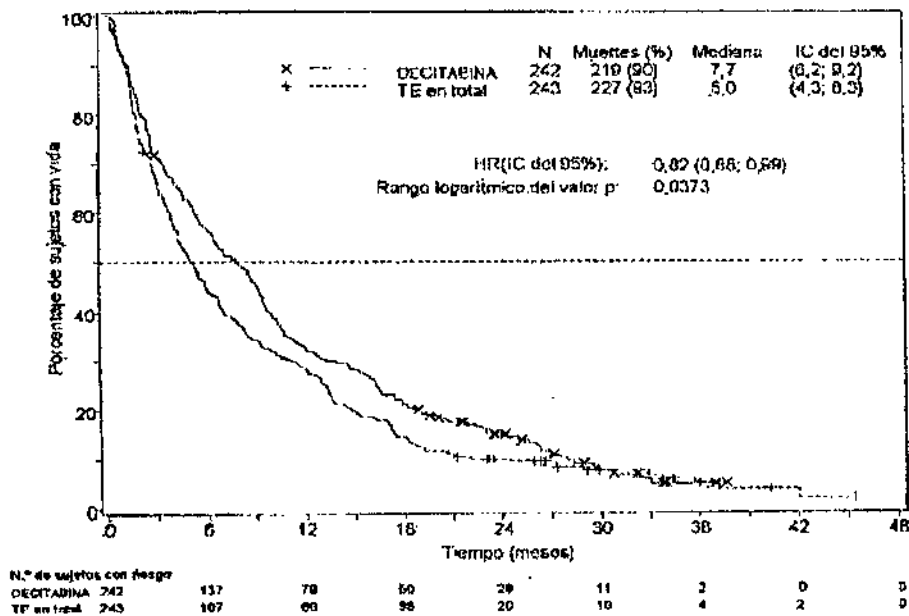


Figura 1: Supervivencia global (población por intención de tratar)



En un análisis que incluyó los datos de supervivencia de 1 año adicional, el efecto de Decitabina en la supervivencia global demostró una mejoría clínica en comparación con el grupo de TE (7,7 meses frente a 5,0 meses, respectivamente; índice de riesgo = 0,82; IC del 95%: 0,68; 0,99, valor nominal de $p = 0,0373$, **Figura 2**)

Figura 2: Análisis de los datos de supervivencia global (población por intención de tratar)



M02

Laboratorio DOSA S.A.
[Signature]
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.º 13.153
 Director Técnico

En base al análisis inicial realizado en la población por intención de tratar, se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de remisión completa (RC+RCp) a favor de los sujetos del grupo de Decitabina, 17,8% (43/242), en comparación con el grupo de TE, 7,8% (19/243); diferencia entre los tratamientos del 9,9% (IC del 95%: 4,07; 15,83), $p = 0,0011$. La mediana del tiempo hasta la mejor respuesta en los pacientes que alcanzaron una RC o una RCp, fueron de 4,3 y 8,3 meses, respectivamente. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente más prolongada en los sujetos del grupo de Decitabina, 3,7 meses (IC del 95% : 2,7; 4,6) en comparación con los sujetos del grupo TE, 2,1 meses (IC del 95%: 1,9; 3,1) índice de riesgo 0,75 (IC del 95%: 0,62; 0,91), $p = 0,0031$. Estos resultados, así como otros criterios de valoración, se observan en la Tabla de a continuación.

Otros criterios de valoración de la eficacia del estudio DACO-015 (población IT)

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

RC = remisión completa; RCp= remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta. SLE = supervivencia libre de enfermedad, SLD = supervivencia libre de progresión, RP = índice de riesgo.

- = No evaluable

a Indicado como mediana en meses

b Intervalos de confianza del 96%

Las tasas de supervivencia global y de remisión completa en los subgrupos preespecificados relacionado con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación de Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], edad tipo de LMA y recuento basal de blastocitos en médula ósea) coincidieron con los resultados obtenidos en la población total del estudio.

Laboratorio DOSA S.A.

 Director Técnico
 Farmacéutica M.N.: 13.153

Los sujetos tratados con Decitabina (11%, 24/223) experimentaron un empeoramiento de la hiperglucemia en comparación con los sujetos del grupo de TE (6%, 13/212).

También se avaluó el uso de Decitabina como tratamiento inicial en un estudio de Fase II abierto, con un solo grupo (DACO-017) en 55 sujetos de más de 60 años con LMA según la clasificación de la OMS. El criterio de valoración principal fue la tasa de remisiones completas (RC), que se evaluó mediante una revisión de expertos independientes. El criterio de valoración secundario del estudio fue la supervivencia global. Decitabina se administró en una perfusión intravenosa de 20 mg/m²

Durante 1 hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetida cada 4 semanas. El análisis por intención de tratar, se observó una tasa de RC del 23,6% (IC 95%: 13,2; 37) en 13/55 pacientes tratados con Decitabina. La mediana de tiempo hasta la RC fue de 4,1 meses y la mediana de la duración de la RC, de 18,2 meses. La mediana de supervivencia global en la población por intención de tratar fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,7; 11,5).

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de Decitabina en pacientes con leucemia promielocítica aguda o leucemia del SNC.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis recomendada de DETAVI es de 15 mg/m² administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días o bien 20 mg/m² en infusión endovenosa de 1 hs por día por 5 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.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Tarzo
 Farmacéutica S.A. S. 13.153
 Director Técnico

1000

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/m² 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/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m² .Si se saltea 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/m² 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/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135mg/m². 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.

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.158
 Director Técnico

M.02

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

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/ μ L y plaquetas > 50.000/ μ L) requiere más de 8 semanas.

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

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

Si la recuperación hematológica (RAN > 1.000/ μ L y plaquetas > 50.000/ μ 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 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al recomenzar la terapia.

Laboratorio Dosis, S.A.
 Miguel Ángel Terzo
 Faraday, Buita, M.N. 13153
 Director Médico

- 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 mg/m^2 cada 8 horas ($33 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$) 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 $\geq 2 \text{ mg/dL}$; 2) SGPT, bilirrubina total ≥ 2 veces ULN; y 3) infección activa o no controlada.

Leucemia mieloide aguda

En un ciclo de tratamiento, DETAVI se administra en una dosis de 20 mg/m^2 de superficie corporal mediante perfusión intravenosa durante una hora al día durante 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe superar los 20 mg/m^2 y la dosis total por ciclo de tratamiento no podrá ser mayor de 100 mg/m^2 . Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. El ciclo se repetirá cada 4 semanas, en función de la respuesta clínica del paciente y de la toxicidad observada. Se recomienda tratar a los pacientes durante un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, se puede tratar más de 4 ciclos en conseguir una remisión parcial o completa. El tratamiento puede ser continuado mientras el paciente muestre respuesta, siga beneficiándose o presente enfermedades estables, es decir, en ausencia de progresión aparente.

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas i recuento absoluto de neutrófilos) no han regresado a los valores previos al primer tratamiento o si aparece progresión de la enfermedad (el recuento de blastos periféricos está aumentado o el recuento de blastos en la médula ósea está empeorando), se considerará que el paciente no ha respondido y se deben considerar opciones terapéuticas alternativas a DETAVI.

Tratamiento de la mielosupresión y otras complicaciones relacionadas

la veterinaria ROSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

La mielosupresión y los acontecimientos adversos relacionados con ella (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son frecuentes en los pacientes con LMA tratados o sin tratar. Las complicaciones de la mielosupresión comprenden infecciones y hemorragias. El tratamiento puede retrasarse a criterio del médico responsable si el paciente presenta complicaciones asociadas a mielosupresión, como las que se describen a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{l}$).
- Infección vírica, bacteriana o micótica activa (es decir, con necesidad de antiinfecciones intravenosas o de tratamiento de soporte exhaustivo).
- Hemorragia (digestiva, genitourinaria, pulmonar con plaquetas $< 25.000/\mu\text{l}$ o cualquier hemorragia que afecte al sistema nervioso central)

El tratamiento con DETAVI podrá reanudarse una vez que estas infecciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (antiinfecciones, transfusiones o factores de crecimiento)

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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) y almacenar a $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ durante hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

Laboratorio DOSA S.A.
 Martha Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnica

Mon

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/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 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 embrionica)

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 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.

MCA

Laboratorio ROSA S.A.
[Signature]
María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.A.: 13.153
Director Técnico



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 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 expuestas 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 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 serias de DETAVI en

LABORATORIO DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

1000

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.

Régimen de dosificación de 5 días

La seguridad de la Decitabina fue en 154 sujetos se administró en el régimen de dosificación de 5 días de 20mg/m² por hora de intravenosa una vez al día durante 5 días consecutivos. Sobre la base de estos estudios el régimen de 5 días tiene un perfil de seguridad similar en comparación con el régimen de 3 días como se describe a continuación.

Régimen de dosificación de 3 días

La seguridad de la Decitabina fue evaluada en 170 sujetos con MDS, quienes participaron en un estudio clínico de fase 3 abierto aleatorizado, D-0007. Decitabina fue administrado en los 3 días de régimen de dosis de 15 mg/m², por infusión continua intravenosa más de 3 hora repetida cada 8 horas durante 3 días. Reacciones Adversas a la Droga (ADRs) reportadas por $\geq 5\%$ de los sujetos tratados con Decitabina en este estudio se describen a continuación.

Tabla 4. Reacciones Adversas a la Droga reportada por $\geq 5\%$ de sujetos tratados con Decitabina en estudio Clínico fase 3 abiertos aleatorizado de Decitabina (Régimen de dosificación de 3 días) vs Terapia de soporte

MedDRA: Sistema /clase de órgano Eventos Adversos (Term Preferido)	DECITABINA (15 mg/m ²) (n= 83 *) %	Terapia de soporte (n=81) %

Laboratorio DOSA S.A.

 Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

MDS

Infecciones e Infectaciones	22	14	1
Neumonía **	7	2	
Infecciones del tracto Urinario	5	2	
Sinusitis			
Trastornos del Sistema Sanguíneo y linfático			
Neutropenia **	90	72	
Trombocitopenia **	89	79	
Anemia	82	74	
Neutropenia Febril	29	6	
Leucopenia	28	14	
Trastornos del Sistema Nervioso			
Dolor de Cabeza	28	14	
Trastornos Respiratorio, Torácico y del Mediastino			
Epistaxis	14	19	
Trastornos Gastrointestinales			
Nauseas	42	16	
Diarrea	34	16	
Vómitos	25	9	
Trastornos Generales y Reacciones en el sitio de Administración			
Pirexia	52	25	

* Ochenta y nueve (89) sujetos fueron aleatorizados para Decitabina en el brazo; solo 83 recibieron Decitabina.

** Incluye eventos como un desenlace fatal.

MedDRA: Diccionario Médico de Actividades Regulatorias.

Reacciones Adversas a la droga adicionales (ADRs)

La tabla 5 incluye ADRs adicionales que se produjeron en el estudio clínico abierto de fase 1 y 2 para neoplasias hematológicas –Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (incluye los estudios que administran Decitabina como el Régimen de 5 días o el Régimen de 3 días) y neoplasias no hematológicas (en el que la Decitabina fue administrada en combinación con otras drogas citotóxicas) que no fueron identificadas en la tabla 4.

Laboratorio DQSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacóloga (C.N.: 13.153)
 Director Técnico

Mora



Tabla 5. Reacciones Adversas a la Droga Adicionales Reportadas por al menos 1 sujeto tratado en el estudio clínico de fase 1 y 2 con Decitabina por Síndrome Mielodisplásico, Leucemia Mieloide Aguda y Neoplasias no Hematológicas.

MedDRA Sistema/Clase de Órgano

Eventos Adversos (Term. Preferido)

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático.

Pancitopenia **

Infecciones e Infecciones

Sepsis **

Shock Séptico

Trastornos Gastrointestinales

Estomatitis

** Incluye eventos como un desenlace fatal.

MedDRA: Diccionario Médico de Actividades Regulatorias.

Datos post- Comercialización

Los efectos adversos de la droga (ADRs) 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.

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.163
Director Técnico

1002

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/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 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 ≥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 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)
Linfadenopatía	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)
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)

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacóloga M.N.º 13.153
Directora Técnica

Mon

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)
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)	
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)
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)
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 bilirubinemia	4 (5)	1 (1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
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)
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)
Trastornos del sistema nervioso		

MOA

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Químico Técnico

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)
Esteriores	7 (8)	2 (2)
Goteo postnasal	4 (5)	2 (2)
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)

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

Mora

Laboratorio, DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico

0003



(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.

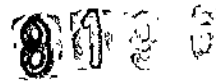
No se detectó una diferencia general en la seguridad entre pacientes > 65 años de edad y pacientes más jóvenes en estos ensayos de mielodisplasia. No se detectaron diferencias significativas entre sexos en la seguridad o eficacia. No se estudiaron pacientes con disfunción hepática o renal. El número 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 cardiaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.
- Trastornos Gastrointestinales: dolor gingival, hemorragia gastrointestinal superior.
- 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.

100

Laboratorio DOSA S.A.
Marta Cecilia Terzo
Farmacóloga M.N.: 13.153
Directora Técnica



Leucemia Mieloide Aguda

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas de grado ≥ 4 más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyendo neumonía, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y anemia.

En estudios clínicos, el 30% de los pacientes tratados con Decitabina y el 25% de los pacientes tratados en el grupo comparador sufrieron efectos adversos con un resultado de muerte durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del medicamento del estudio.

En el grupo de tratamiento de Decitabina, hubo una incidencia mayor de la interrupción del tratamiento en mujeres que en hombres debido a acontecimientos adversos (43% vs 32%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en 293 pacientes con LMA tratados con Decitabina se resumen en la **Tabla 11**. En la siguiente tabla se recogen los datos de los estudios clínicos en pacientes con LMA. Las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pocos frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/10.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

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

Tablas 11: Reacciones adversas identificadas con Decitavina

Sistema de Clasificación de Organos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas al fármaco	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados ≥ 4 ^a (%)
Infecciones e infecciones	Muy frecuentes	Nuemonia *	24	20
		Infección urinaria *	15	7
	Frecuentes	Shock séptico *	6	4
		Sepsis *	9	8
		Sinusitis	3	1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril *	34	32
		Neutropinia *	32	30
		Trombocitopenia ^b	41	38
		Anemia	38	31
		Leucopenia	20	18

MAD

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 13.153
 Director Técnico



	Poco frecuentes	Pancitopenia	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica ^c	1	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Epistaxis	14	2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	31	2
		Vómitos	18	1
		Nauseas	33	<1
	frecuentes	Estomatitis	7	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	<1	NP
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre	48	9

^a Peor grado según los criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute.

^b Se incluye hemorragia asociada a trombocitopenia, incluidos casos mortales.

^c Se incluyen los términos preferentes hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, shock anafiláctica, reacción anafilactoide, shock anafilactoide.

* Incluye los acontecimientos con desenlace mortal.

NP= No procede.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes asociadas al tratamiento con Decitabina fueron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con infecciones, como shock séptico, sepsis y neumonía, en pacientes tratados con Decitabina.

Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con hemorragias, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal, como hemorragia en el sistema nervioso central (SNC; 2%) y hemorragia digestiva (2%), en el contexto de una trombocitopenia grave, en pacientes tratados con Decitabina.

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacóloga M.N.: 13.152
 Director Técnico

MED



Las reacciones adversas hematológicas se deben tratar mediante controles periódicos con hemogramas completos y la administración precoz de tratamiento de apoyo según sea necesario. En el caso de neutropenia y transfusiones en caso de anemia o trombocitopenia, los tratamientos de apoyo comprenden la administración de antibióticos profilácticos y/o apoyo con factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF)

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.

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

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacóloga M.N.: 13.153
 Director Técnico

MOM

8 1 9 0



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: 14 Agosto 2013

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 M.N.: 15.153
Directora Técnica

MCP

8196



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.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, 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.

Detavi también está indicado para 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.

Cómo actúa Detavi

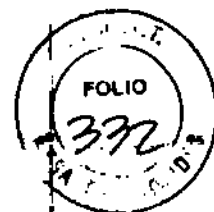
Detavi actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. También destruye las células del cáncer.

MORA

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.152
Directora Técnica

8196



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

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).

Si está dando el pecho.

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico 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 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 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 periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

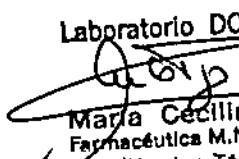
No debe utilizar Detavi si está embarazada porque puede dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Detavi.

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.

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico

MSP



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

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

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. 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 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 DQSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica M.N.: 19.162
 Director Técnico

Mora

Avisé 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 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)

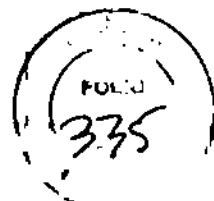
Infección de orina hemorragia o formación de hematomas con mayor facilidad - pueden ser signos de una disminución del número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia) sensación de cansancio o palidez - pueden ser signos de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

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

1002

Laboratorio DOSA S.A.

Marta Cecilia Berzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica



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, 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.

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:

ANA

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Directora Técnica

8196



<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: 14 de Agosto del 2013

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.

MCA

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica M.N.: 13.153
Director Técnico