



Detavi®

Decitabina 50mg

Polvo liofilizado para inyectables

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Información para el paciente

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 perjudicarlos.

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® (Decitabina) y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Detavi® (Decitabina)?
3. ¿Cómo usar Detavi® (Decitabina)?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Detavi® (Decitabina)
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Detavi® (Decitabina) y para qué se utiliza?

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

¿Para qué se utiliza Detavi® (Decitabina)?

Detavi® (Decitabina) 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® (Decitabina) 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® (Decitabina)?

Detavi® (Decitabina) actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. También destruye las células del cáncer.

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Detavi® (Decitabina)?

No use Detavi® (Decitabina):

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® (Decitabina).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, antes de empezar a usar Detavi® (Decitabina): 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® (Decitabina).

Detavi® (Decitabina) puede provocar una reacción inmune grave llamada "síndrome de diferenciación".

Niños y adolescentes

Detavi® (Decitabina) no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Detavi® (Decitabina) 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® (Decitabina) puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar a la manera en que Detavi® (Decitabina) actúa.

Pruebas o controles

Se le harán análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Detavi® (Decitabina) 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® (Decitabina) si está embarazada porque puede dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Detavi® (Decitabina).

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

Fertilidad masculina y femenina y anticoncepción

Lo hombres no deben engendrar un hijo mientras están utilizando Detavi® (Decitabina).

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 quedar 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® (Decitabina). Si es así, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Detavi® (Decitabina) 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® (Decitabina)?

Se le administrará Detavi® (Decitabina) por un médico preparado para administrar este tipo de medicamento.

Dosis recomendada

Su médico calculará su dosis de Detavi® (Decitabina), 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® (Decitabina)?

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.

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, 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).

Reacción inmune grave (síndrome de diferenciación) que puede provocar fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción cutánea, disminución de orina, hipotensión (presión arterial baja), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento rápido de peso (no conocido)

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

Otros efectos adversos de Detavi® (Decitabina) 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).

- Nivel alto de azúcar en sangre
- Dolor de cabeza
- Hemorragia nasal
- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Fiebre
- Función hepática alterada

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 en la lengua.
- Aumento de los niveles de "bilirrubina" en la sangre

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)
- Enfermedad del músculo cardíaco (corazón)
- Placas rojas, elevadas y dolorosas en la piel, fiebre, aumento de los glóbulos blancos - pueden ser signos de "Dermatosis Neutrófilica Febril Aguda" o "Síndrome de Sweet".

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Intestino inflamado (enterocolitis, colitis y tiflitis), con síntomas de dolor abdominal, meteorismo (gases intestinales), o diarrea. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia (respuesta del organismo ante una infección) y se puede asociar con desenlace mortal.

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® (Decitabina)

Su médico, enfermero o farmacéutico son los responsables de la conservación de Detavi® (Decitabina).

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® (Decitabina)

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® (Decitabina) es un polvo 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

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT (011) 4340-0800 interno 5166.

Fecha de última actualización: septiembre 2024



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.891

Elaborado alternativamente en: Nazarre 3446/54, (1417) CABA, Argentina. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Para: Laboratorio LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

 **Knight**[®]

Detavi[®]

Decitabina 50mg

Polvio liofilizado para inyectables

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Prospecto

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Detavi[®] contiene:

Decitabina.....	50 mg
Fosfato monobásico de potasio.....	68 mg
Hidróxido de Sodio.....	1,6 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico

Código ATC: L01BC08

INDICACIONES

- Detavi[®] (Decitabina) 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[®] (Decitabina) 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.

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/m². Los pacientes con tumores sólidos avanzados recibieron una infusión de 72 horas de Decitabina de 20 a 30 mg/m²/día.

La farmacocinética de Decitabina se caracterizó mediante una disposición bifásica. El clearance total del organismo (media ± SD) fue de 124 ± 19 L/hr/m², la vida media de eliminación de fase terminal fue de 0,51 ± 0,31 hr. La unión a las proteínas plasmáticas de Decitabina es insignificante (<1%).

No se conoce la vía de eliminación exacta y el destino metabólico de Decitabina en los seres humanos. Una de las vías de eliminación de Decitabina parece ser la desaminación por la citidina desaminasa hallada principalmente en el hígado pero también en granulocitos, epitelio intestinal y sangre entera.

Poblaciones Especiales

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

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.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis recomendada de Detavi[®] (Decitabina) 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.

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 pretratamiento o si ocurre una progresión de la enfermedad (conteo de blastos 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[®] (Decitabina) es administrada en una dosis de 20 mg/m² de

superficie corporal por infusión intravenosa en 1 hora repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (por ejemplo 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 exceder los 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². Si se saltea una 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[®] (Decitabina) es administrada en una dosis de 15 mg/m² administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repitiendo cada 8 horas durante 3 días consecutivos (por ejemplo un total de 9 dosis por ciclo). El ciclo debe repetirse cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe exceder los 45 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/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 3° 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.

Modificaciones en el régimen de dosis después del 3° 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 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 previo de tratamiento con el Detavi[®] (Decitabina), con citopenias persistentes que se considera relacionado con la administración de la droga requiere más de 6 semanas, entonces el próximo ciclo de tratamiento con Detavi[®] (Decitabina) 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[®] (Decitabina) durante hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir en forma transitoria a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al recomenzar la terapia.
- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas - Se debe evaluar al paciente para la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en ausencia de progresión, la dosis de Detavi[®] (Decitabina) se debe demorar hasta 2 semanas más y la dosis debe ser reducida a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al reiniciar la terapia, y se debe mantener o aumentar en los ciclos subsiguientes según sea clínicamente indicado.
- Recuperación que 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 las 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 las 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[®] (Decitabina) hasta que la toxicidad haya sido resuelta: 1) creatinina sérica \geq 2 mg/dL; 2) SGPT, bilirrubina total \geq 2 veces ULN; y 3) infección activa o no controlada.

Leucemia mieloide aguda

En un ciclo de tratamiento, Detavi[®] (Decitabina) se administra en una dosis de 20 mg/m² 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/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no podrá ser mayor de 100 mg/m². 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 tardar 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 y 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 debe considerar opciones terapéuticas alternativas a Detavi[®] (Decitabina).

Tratamiento de la mielosupresión y otras complicaciones relacionadas

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 la mielosupresión, como las que se describen a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura \geq 38,5°C y recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/ μ L).
- Infección vírica, bacteriana o micótica activa (es decir, con necesidad de agentes antiinfecciosos intravenosos o de tratamiento de soporte exhaustivo).
- Hemorragia (digestiva, genitourinaria, pulmonar con plaquetas < 25.000/ μ L o cualquier hemorragia que afecte al sistema nervioso central)

El tratamiento con Detavi[®] (Decitabina) podrá reanudarse una vez que estas infecciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (agentes antiinfecciosos, 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[®] (Decitabina)

Detavi[®] (Decitabina), contiene el principio activo Decitabina, la cual 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[®] (Decitabina) se debe reconstituir en forma aséptica con 10 mL de Agua Estéril para Inyectables (USP); después de la reconstitución, cada mL contiene aproximadamente 5,0mg 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[®] (Decitabina) está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la Decitabina o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Embarazo - Efectos teratogénicos:

Detavi[®] (Decitabina) puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. La toxicidad de desarrollo de Decitabina se examinó en ratones expuestos a inyecciones IP

(intraperitoneales) únicas (0, 0,9 y 3,0 mg/m², aproximadamente 2% y 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días de gestación 8, 9, 10 u 11. No se observó toxicidad materna pero se observó una disminución en la sobrevida 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 sobrevida 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[®] (Decitabina). Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser informada del peligro potencial para el feto.

Uso en Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que no procreen mientras reciban tratamiento con Detavi[®] (Decitabina), 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).

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben Decitabina. El síndrome de diferenciación puede ser mortal (ver sección Reacciones Adversas). Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides IV y monitorización hemodinámica al inicio de los síntomas y signos que sugieran síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión de Detavi[®] (Decitabina) hasta la resolución de los síntomas, si se reanuda, se recomienda precaución.

PRECAUCIONES

Precauciones generales:

El tratamiento con Detavi[®] (Decitabina) 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 Decitabina en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, se debe usar Detavi® (Decitabina) con precaución en estos pacientes. Si bien el metabolismo es extensivo, el sistema del citocromo P450 no parece estar involucrado. En los ensayos clínicos, no se administró Decitabina a pacientes con creatinina sérica > 2,0 mg/dL, transaminasas mayores a 2 veces el valor normal, o bilirrubina sérica > 1,5 mg/dL.

Información para Pacientes

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

Se debe prevenir a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Detavi® (Decitabina)

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

Análisis de Laboratorio

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

Interacciones:

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de 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 rearreglos cromosómicos en las larvas de las moscas de la fruta.

Se evaluó el efecto de Decitabina sobre el desarrollo postnatal y la capacidad reproductiva en ratones administrados con una única inyección IP de 3 mg/m² (aproximadamente el 7% de la dosis clínica diaria recomendada) en el día 10 de gestación. Se redujeron en forma significativa los pesos corporales de machos y hembras expuestos in 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 ≥0,3 mg/m². En hembras apareadas con machos administrados con ≥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 Decitabina en lactantes, no se debe dar de amamantar durante el tratamiento con Detavi® (Decitabina)

Empleo en pediatría:

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

Empleo en ancianos:

Según bibliografía, no se han observado diferencias generales con respecto a la seguridad o efectividad en pacientes de más de 65 años, 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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (≥35%) notificadas durante el tratamiento con Decitabina son pirexia, anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (≥20%) incluyen 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 1. 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

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

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas con Decitabina

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas al fármaco	Frecuencia	
			Todos los grados ^a (%)	Grados 3-4 ^a (%)
Infecciones e Infecciones	Muy frecuentes	Neumonía *	24	20
		Infección urinaria *	15	7
		Todas las infecciones restantes (virica, bacteriana, micótica) ^{*,b,c,d}	63	39
	Frecuentes	Shock Séptico *	6	4
		Sepsis *	9	8
		Sinusitis	3	1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	No conocida	Síndrome de diferenciación	No conocida	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril *	34	32
		Neutropenia *	32	30
		Trombocitopenia ^{*,e}	41	38
		Anemia	38	31
	Poco frecuentes	Leucopenia	20	18
		Pancitopenia [†]	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica ^f	1	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperglucemia	13	3
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea	16	1
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Miocardio-patía	<1	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuentes	Epistaxis	14	2
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial	No conocida	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Diarrea	31	2
		Vómitos	18	1
	Frecuentes	Nauseas	33	<1
	No conocida	Estomatitis	7	1
		Enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, tiftitis ^g	No conocida	No conocida

Trastornos hepato-biliares	Muy frecuentes	Función hepática alterada	11	3
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia ⁹	5	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis neutrofílica 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 excluye neumonía, infección urinaria, sepsis, shock séptico y sinusitis.

^c Las "infecciones restantes" notificadas con más frecuencia en un ensayo clínico fueron: herpes oral, candidiasis oral, faringitis, infección de vías respiratorias altas, celulitis, bronquitis, nasofaringitis.

^d Se incluye enterocolitis infecciosa

^e Se incluye hemorragia asociada trombocitopenia, incluidos casos mortales.

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

⁹ En estudios clínicos en LMA y síndrome mielodisplásico (SMD), la frecuencia de hiperbilirrubinemia notificada fue del 11% para todos los Grados y del 2% para Grado 3-4.

*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.

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).

Reacciones adversas infecciones e infestaciones

Han sido notificadas diferentes reacciones adversas graves, con desenlace potencialmente mortal, como shock séptico, sepsis, neumonía y otras infecciones (viral, bacteriana y micótica), en pacientes tratados con Decitabina.

Trastornos gastrointestinales

Fue notificada la aparición de enterocolitis, incluida colitis neutropénica, tiflitis durante el tratamiento con Decitabina. La enterocolitis puede conducir a complicaciones por septicemia y se puede asociar con desenlace mortal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben Decitabina.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben Decitabina. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal. El síndrome de diferenciación puede ocurrir con o sin leucocitosis concomitante. También puede ocurrir el síndrome de fuga capilar y coagulopatía.

Población pediátrica

Se ha realizado la evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos con datos limitados de seguridad de un estudio de Fase I/II para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia con Decitabina en pacientes pediátricos (de 1 a 14 años de edad) con LMA en recaída o refractaria donde no se observaron nuevos signos de seguridad en este estudio pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/ beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 - Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y 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.



Knight[®] es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.891

Elaborado alternativamente en: Nazarre 3446/54, (1417)

CABA, Argentina. Gral. Villegas 1320/1510,

San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Para: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.