

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO
Según Disposición. 5904/96**

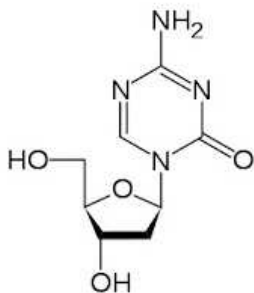
ERIOXEL
DECITABINA
Polvo liofilizado para inyectable 50 mg/vial

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de ERIOXEL		50 mg/vial
Contiene:		
Decitabina		50 mg
Fosfato de potasio monobásico		68 mg
Hidróxido de sodio		11,6 mg

Fórmula estructural de Decitabina**Fórmula molecular:** C₈H₁₂N₄O₄**Peso molecular:** 228,21**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Agente antineoplásico

Código ATC: L01BC08.

INDICACIONES

ERIOXEL está indicado para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) que incluyen todos los subtipos Franceses-Americanos-Británicos (FAB) de SMD de novo y secundarios previamente tratados o no tratados (anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica) y grupos intermedio-1, intermedio-2, y de alto riesgo del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Se cree que Decitabina ejerce sus efectos antineoplásicos después de la fosforilación e incorporación directa al ADN e inhibición de la metiltransferasa del ADN, que causa la hipometilación del ADN y la diferenciación celular o apoptosis. Decitabina inhibe la metilación del ADN in vitro, que se logra con concentraciones que no causan una supresión importante de la síntesis del ADN. La hipometilación inducida por Decitabina en células neoplásicas puede restaurar la función normal a los genes que son críticos para el control de la diferenciación y proliferación celular. En células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de Decitabina también se puede atribuir a la formación de aductos covalentes entre la metiltransferasa del ADN y la Decitabina incorporada en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la Decitabina.

Propiedades Farmacocinéticas

No existe información disponible sobre la farmacocinética de Decitabina con la dosis indicada de 15 mg/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.

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 la 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 (SMD) que cumplieran con los criterios de clasificación FAB y las puntuaciones de pronósticos de Intermedio-1, Intermedio-2 y Alto Riesgo, del Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos (IPSS). Se randomizaron 89 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 (LMA). 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) tuvieron 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	Decitabina	Terapia de Apoyo
Características de Pacientes	N = 89	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)
Raza n (%)	--	--
Blanca	83 (93)	76 (94)
Negra	4 (4)	2 (2)
Otra	2 (2)	3 (4)
Semanas desde el Diagnóstico de SMD	--	--
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 SMD n (%)		
Sí	27 (30)	19 (23)
No	62 (70)	62 (77)
Estado de Transfusión de glóbulos rojos 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 LMA o muerte. Las respuestas se clasificaron empleando los criterios del Grupo Internacional de Trabajo SMD (IWG); se requirió que los pacientes sean independientes a la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas durante el tiempo de respuesta. Los criterios de respuesta se proporcionan en la **Tabla 2**:

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

Respuesta Completa (RC) ≥8 semanas	Médula Ósea	Sobre aspirados repetidos: • < 5% mieloblastos • Sin cambios displásicos
	Sangre Periférica	En todas las muestras durante la respuesta: • Hgb > 11 g/dL (sin transfusiones ni eritropoyetina) • ANC** ≥1500/μL (sin factor de crecimiento) • Plaquetas ≥100.000/ μ L (sin agente trombopoyético) • Sin blastos y sin displasia
Respuesta Parcial (RP) ≥8 semanas	Médula Ósea	Sobre aspirados repetidos: • ≥ 50% de disminución en los blastos sobre los valores previos al tratamiento - ó • Mejoría hacia una clasificación SMD FAB menos avanzada
	Sangre Periférica	Igual que para RC

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

** ANC: Recuento absoluto de neutrófilos

El porcentaje de respuesta general (RC+RP) 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 SMD confirmada patológicamente en la admisión que recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento. La duración media de respuesta (rango) para los pacientes que

respondieron a Decitabina fue de 288 días (116-388) y el tiempo medio para la respuesta (rango) fue de 93 días (55-272). Todos menos uno de los pacientes tratados con Decitabina que respondieron lo hicieron en el cuarto ciclo. Se observó beneficios en un 13% adicional de los pacientes tratados con Decitabina que habían tenido mejoría hematológica, definida como una respuesta menor a la RP 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 LMA o muerte versus la terapia de apoyo.

Tabla 3 - Análisis de Respuesta (ITT)

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

** valor $p < 0,001$ del test exacto de Fisher bilateral que compara Decitabina vs Terapia de apoyo

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

Todos los pacientes con una RC o RP fueron independientes a las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en ausencia de factores de crecimiento.

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

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 SMD 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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis recomendada de ERIOXEL es de 15 mg/m^2 administrada por infusión intravenosa continua durante 3 horas repetida cada 8 horas por 3 días. Los pacientes pueden ser premedicados con terapia antiemética estándar.

Ciclos Subsiguientes de Tratamiento

El ciclo anterior se debe repetir cada 6 semanas. Se recomienda que los pacientes sean tratados por un mínimo de 4 ciclos; sin embargo, una respuesta parcial o completa puede tardar más de 4 ciclos. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente siga beneficiándose.

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

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

- Recuperación que requiere más de 6, pero menos de 8 semanas - se debe retrasar la administración de ERIOXEL durante hasta 2 semanas y la dosis se debe reducir en forma transitoria a 11 mg/m^2 cada 8 horas ($33 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$) al recomenzar la terapia.
- Recuperación que requiere más de 8, pero menos de 10 semanas - Se debe evaluar al paciente para la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de la médula ósea); en ausencia de progresión, la dosis de ERIOXEL 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.

Si se presentan algunas de las siguientes toxicidades no hematológicas, no se debe reiniciar el tratamiento con ERIOXEL hasta que la toxicidad haya sido resuelta: 1)

creatinina sérica ≥ 2 mg/dL; 2) SGPT, bilirrubina total ≥ 2 veces ULN; y 3) infección activa o no controlada.

Uso en Pacientes Geriátricos

Por lo general se administró a los pacientes geriátricos con el mismo nivel de dosis que los pacientes adultos más jóvenes. Los ajustes de la dosis por toxicidad se deben llevar a cabo según lo especificado para la población general.

Preparación de ERIOXEL

ERIOXEL, 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.

ERIOXEL se debe reconstituir en forma aséptica con 10 ml de Agua Estéril para Inyección; después de la reconstitución, cada mL contiene aproximadamente 5,0 mg de Decitabina a pH 6,7-7,3. Inmediatamente después de la reconstitución, la solución se debe diluir con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyectables o Solución de Dextrosa al 5% 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 de infusión fríos (2°C - 8°C) y almacenar a 2°C - 8°C durante hasta un máximo de 7 horas hasta la administración.

CONTRAINDICACIONES

ERIOXEL está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la Decitabina.

ADVERTENCIAS**Embarazo - Efectos teratogénicos:**

Decitabina puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. La toxicidad de desarrollo de Decitabina se examinó en ratones expuestos a inyecciones IP (intraperitoneales) únicas (0, 0,9 y 3,0 mg/m², aproximadamente 2% y 7% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) durante los días de gestación 8, 9, 10 u 11. No se observó toxicidad materna pero se observó una disminución en la sobrevivencia fetal después del tratamiento con 3 mg/m² y una disminución del peso fetal con ambas dosis. La dosis de 3 mg/m² obtuvo defectos fetales característicos para cada día de tratamiento, incluyendo costillas supernumerarias (con ambas dosis), vértebras y costillas fusionadas, fisura del paladar, defectos vertebrales, defectos en sus patas traseras y defectos digitales en sus patas delanteras y traseras. En las ratas administradas con una única inyección IP de 2,4; 3,6 o 6 mg/m² (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis clínica diaria recomendada, respectivamente) en los días de gestación 9-12, no se observó toxicidad materna. No se observaron fetos vivos en ninguna dosis cuando se inyectó Decitabina en el día 9 de gestación. Se observó una disminución significativa en la sobrevivencia fetal y peso fetal reducido con dosis mayores a 3,6 mg/m² cuando se administró Decitabina en el día 10 de gestación. Se observó un aumento de anomalías vertebrales y de costillas en todas las dosis, y se observó una inducción de exoftalmia, exencefalia, y fisura del paladar con la dosis de 6,0 mg/m². Se observó una incidencia mayor de defectos en los dedos anteriores con dosis mayores a 3,6 mg/m². Se observó una reducción en el tamaño y la osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores con 6,0 mg/m².

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usan Decitabina. Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con ERIOXEL. 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 ERIOXEL, 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 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 SMD. 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 SMD subyacente.

No existen datos sobre el uso de Decitabina en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, se debe usar 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 $\geq 2,0$ mg/dL, transaminasas mayores a 2 veces el valor normal, o bilirrubina sérica $\geq 1,5$ 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 ERIOXEL.

Se debe prevenir a los hombres que no procreen mientras reciben tratamiento con ERIOXEL, 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 realizar hepatograma y creatinina sérica con anterioridad al inicio del tratamiento.

Interacciones Droga-Droga

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

Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad

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

Se evaluó el potencial mutagénico de Decitabina en diversos sistemas in vitro e in vivo. Decitabina aumentó la frecuencia de mutación en células de linfoma de ratón L5178Y, y se produjeron mutaciones en un transgen de *Escherichia coli* lac-I en el ADN colónico de ratones tratados con Decitabina. Decitabina causó reordenamientos cromosómicos en las larvas de las moscas de la fruta.

Se evaluó el efecto de Decitabina sobre el desarrollo postnatal y la capacidad reproductiva en ratones administrados con una única inyección IP de 3 mg/m² (aproximadamente el 7% de la dosis clínica diaria recomendada) en el día 10 de gestación. Se redujeron en forma significativa los pesos corporales de machos y hembras expuestos in útero a Decitabina en relación a los controles en todos los intervalos de tiempo postnatales. No se observó un efecto consistente en la fertilidad cuando se aparearon ratones hembra expuestas in útero con machos no tratados.

Las hembras no tratadas apareadas con machos expuestos in útero mostraron una disminución de la fertilidad a los 3 y 5 meses de edad (porcentaje de embarazo del 36% y 0%, respectivamente). En los ratones macho administrados con inyecciones IP de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m² de Decitabina (aproximadamente 0,3% al 1% de la dosis clínica recomendada) 3 veces a la semana durante 7 semanas, Decitabina no afectó la sobrevivencia, el aumento de peso corporal ni las medidas hematológicas (recuentos de glóbulos blancos y hemoglobina). Hubo una reducción en el peso de los testículos, se observó una histología anormal y se halló una disminución significativa en el número de espermatozoides con dosis $\geq 0,3$ mg/m². En hembras apareadas con machos

administrados con $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ 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 ERIOXEL.

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

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 y/o modificación de la dosis 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.

Reducción de la Dosis: neutropenia, trombocitopenia, anemia, letargo, edema, taquicardia, depresión, faringitis.

Análisis de la Información de Reacciones Adversas

Decitabina se estudió en 2 estudios de grupo único Fase 2 (N= 66, N=98) y 1 estudio controlado Fase 3 (Terapia de Apoyo) (N= 83 expuesto a Decitabina). Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Decitabina en 83 pacientes en el ensayo SMD 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 4** presenta todos los eventos adversos sin tomar en cuenta la causalidad que ocurre en al menos el 5% de los pacientes en el grupo tratado con Decitabina y en un porcentaje mayor que en el grupo tratado con terapia de apoyo.

Tabla 4 - Eventos Adversos Informados en ≥5% de Pacientes en el Grupo Tratado con Decitabina y con un Porcentaje Mayor que en el Grupo Tratado con Terapia de Apoyo en el Ensayo SMD Fase 3.

	Decitabina N= 83 (%)	Terapia de Apoyo N= 81 (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático		
Decitabina N= 83 (%) Terapia de Apoyo N=81 (%)		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)
Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia *	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia *	23 (28)	11 (14)
Linfoadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
Trastornos cardíacos		
Edema pulmonar *	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 *	28 (34)	13 (16)

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 14 de 18

Vómitos *	21 (25)	7 (9)
Dolor abdominal *	12 (14)	5 (6)
Petequia en la mucosa oral	11 (13)	4 (5)
Estomatitis	10 (12)	5 (6)
Dispepsia	10 (12)	1 (1)
Ascitis	8 (10)	2 (2)
Sangrado gingival	7 (8)	5 (6)
Hemorroides	7 (8)	3 (4)
Heces flojas	6 (7)	3 (4)
Ulceración de lengua	6 (7)	2 (2)
Disfagia	5 (6)	2 (2)
Trastornos del tejido blando oral *	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 *	15 (18)	5 (6)
Sensibilidad *	9 (11)	0 (0)
Caída	7 (8)	3 (4)
Molestias torácicas	6 (7)	
Decitabina N=83 (%) Terapia de Apoyo N= 81 (%)		
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 *	18 (22)	11 (14)
Celulitis	10 (12)	6 (7)
Infección por Cándidas *	8 (10)	1 (1)
Infección relacionada al catéter	7 (8)	0 (0)
Infección del tracto urinario *	6 (7)	1 (1)
Infección por estafilococos	6 (7)	0 (0)
Candidiasis oral	5 (6)	2 (2)
Sinusitis *	4 (5)	2 (2)
Bacteriemia	4 (5)	0 (0)
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		
Reacciones a la transfusión	6 (7)	3 (4)
Abrasión *	4 (5)	1 (1)
Investigaciones		
Soplo cardíaco *	13 (16)	9 (11)

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 15 de 18

Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre *	9 (11)	7 (9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	8 (10)	7 (9)
Aumento de la urea en sangre	8 (10)	1 (1)
Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	7 (8)	5 (6)
Disminución de la albuminemia	6 (7)	0 (0)
Aumento de bicarbonato en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de cloruro en sangre	5 (6)	1 (1)
Disminución de proteínas totales	4 (5)	3 (4)
Disminución del bicarbonato en sangre	4 (5)	1 (1)
Disminución de la bilirrubinemia	4 (5)	1 (1)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiperglucemia *	27 (33)	16 (20)
Hipoalbuminemia	20 (24)	14 (17)
Hipomagnesemia	20 (24)	6 (7)
Hipocalemia	18 (22)	10 (12)
Hiponatremia	16 (19)	13 (16)
Disminución del apetito *	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		
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 (319)
Faringitis	13 (16)	6 (7)
Crepitaciones en pulmón	12 (14)	1 (1)
Disminución de los sonidos respiratorios	8 (10)	7 (9)
Hipoxia	8 (10)	4 (5)
Estertores	7 (8)	2 (2)
Goteo postnasal	4 (5)	2 (2)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Equimosis	18 (22)	12 (15)
Rash *	16 (19)	7 (9)

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 16 de 18

Eritema	12 (14)	5 (6)
Lesiones en piel *	9 (11)	3 (4)
Prurito	9 (11)	2 (2)
Alopecia	7 (8)	1 (1)
Urticaria *	5 (6)	1 (1)
Edema facial	5 (6)	0 (0)
Decitabina N= 83 (%) Terapia de Apoyo N= 81 (%)		
Trastornos vasculares		
Petequia	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión *	5 (6)	4 (5)
Hematoma *	4 (5)	3 (4)

*: Sin otras especificaciones.

Análisis de las Reacciones Adversas Clínicamente Importantes:

En el ensayo Fase 3, la mayor incidencia de eventos adversos Grado 3 o Grado 4 en el grupo tratado con Decitabina fue de neutropenia (87%), trombocitopenia (85%), neutropenia febril (23%) y leucopenia (22%). La supresión de la médula ósea fue la causa más frecuente de reducción, demora y discontinuación de la dosis. Seis pacientes tuvieron eventos fatales asociados con su enfermedad adyacente y mielosupresión (anemia, neutropenia, y trombocitopenia) que se consideran al menos posiblemente relacionados con el tratamiento medicinal. (Ver PRECAUCIONES). De los 83 pacientes tratados con Decitabina, 8 discontinuaron la terapia en forma permanente debido a eventos adversos; en comparación con 1 de 81 pacientes en el grupo tratado con terapia de apoyo.

No se detectó una diferencia general en la seguridad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes en estos ensayos de mielodisplasia. No se detectaron diferencias significativas entre sexos en la seguridad o eficacia. No se estudiaron pacientes con disfunción hepática o renal. El número de pacientes que no pertenecían a la raza blanca fue insuficiente para poder obtener conclusiones en estos ensayos clínicos.

Los Eventos Adversos Serios que ocurrieron en pacientes que recibían Decitabina sin tomar en cuenta la causalidad, no informados previamente en la **Tabla 4** 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 complejo por *Mycobacterium avium*.
- Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimientos: dolor posterior al procedimiento, hemorragia posterior al procedimiento.
- Trastornos del sistema nervioso: hemorragia intracraneana.
- Trastornos Psiquiátricos: cambios en el estado mental.
- Trastornos Renales y Urinarios: falla renal, hemorragia uretral.
- Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: disnea, hemoptisis, infiltración pulmonar, embolia pulmonar, paro respiratorio, masa pulmonar.
- Reacción Alérgica: Se ha informado hipersensibilidad (reacción anafiláctica) a Decitabina en un ensayo Fase 2.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto conocido para la sobredosis con 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 CENTRO DE
TOXICOLOGÍA:**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A Posadas: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-3330160

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.

Conservar entre 15° C y 30° C en su envase original de venta.

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.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

“Este medicamento deber ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

Contenido: 1 frasco ampolla de polvo liofilizado conteniendo decitabina 50 mg.

Presentación: ERIXEL 50 mg: x 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Revisión: Julio 2021.