FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Decitabina Vivanta 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión 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.

Excipientes con efecto conocido
Cada vial contiene 0,29 mmol de sodio (E524).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para perfusión).

Polvo liofilizado de color blanco a casi blanco, libre de evidencia visible de contaminación.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Decitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos 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 convencional.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de decitabina debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterápicos.

Posología
En un ciclo de tratamiento, decitabina se administra en una dosis de 20 mg/m^2 de superficie corporal mediante perfusión intravenosa durante 1 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 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 enfermedad estable, es decir, en ausencia de progresión aparente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Si después de 4 ciclos, los valores hematológicos del paciente (por ejemplo, recuento de plaquetas o 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 decitabina.

No se recomienda sistemáticamente el tratamiento previo para la prevención de las náuseas y los vómitos, pero puede administrarse en caso necesario.

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 y 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 ≥ 38,5 ºC y recuento absoluto de neutrófilos < 1.000/µl)
- Infección vírica, bacteriana o micótica activa (es decir, con necesidad de antiinfecciosos intravenosos o de tratamiento de soporte exhaustivo)
- Hemorragia (digestiva, genitourinaria, pulmonar con plaquetas < 25.000/µl o cualquier hemorragia que afecte al sistema nervioso central)

El tratamiento con decitabina podrá reanudarse una vez que estas afecciones hayan mejorado o se hayan estabilizado con el tratamiento adecuado (antiinfecciosos, transfusiones o factores de crecimiento).

En estudios clínicos, aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron decitabina, necesitaron un retraso de la dosis. La reducción de la dosis no está recomendada.

Población pediátrica
Decitabina no se debe utilizar en niños con LMA menores de 18 años, ya que no se ha establecido su eficacia. Los datos disponibles actualmente están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Si se produce un empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser estrechamente vigilados (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No se ha evaluado la necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración
Decitabina se administra mediante perfusión intravenosa. No se precisa un catéter venoso central.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión
La mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y las hemorragias que se producen en los pacientes con LMA, pueden empeorar con el tratamiento con decitabina. Por consiguiente, los pacientes tienen un elevado riesgo de infecciones graves (debidas a cualquier patógeno tales como bacteriano, micótico y vírico), con un desenlace potencialmente mortal (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en los signos y síntomas de infección y se deben tratar rápidamente.

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tenían mielosupresión de Grado 3/4 en el momento basal. Se observó empeoramiento de la mielosupresión en la mayoría de los pacientes con alteraciones de Grado 2 en el momento basal, y más frecuentemente que en pacientes con alteraciones de Grado 1 ó 0 en el momento basal. La mielosupresión causada por decitabina es reversible. Se realizarán hemogramas y recuentos de plaquetas periódicamente, cuando esté clínicamente indicado y antes de cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se puede interrumpir el tratamiento con decitabina y/o instaurar medidas de apoyo (ver secciones 4.2 y 4.8).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar la EPI. Si se confirma la EPI, se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática
No se ha establecido el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución durante la administración de decitabina a pacientes con insuficiencia hepática y a pacientes que desarrollen signos o síntomas de insuficiencia hepática. Se deben realizar análisis de la función hepática antes del inicio del tratamiento y antes del inicio de cada ciclo del mismo, y como esté clínicamente indicado (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución durante la administración de decitabina a pacientes con insuficiencia renal grave (Aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 ml/min). Se deben realizar análisis de la función renal antes del inicio del tratamiento y antes del inicio de cada ciclo del mismo, y como esté clínicamente indicado (ver sección 4.2).

Enfermedad cardiaca
Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o de cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y, por tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de decitabina en estos pacientes. Durante la poscomercialización se han notificado casos de miocardiopatía con descompensación cardíaca, en algunos casos reversibles tras la suspensión del tratamiento, la reducción de la dosis o un tratamiento corrector. Se debe vigilar a los pacientes, especialmente a aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca, para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

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 4.8). 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 decitabina hasta la resolución de los síntomas, si se reanuda, se recomienda precaución.

Excipientes

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Este medicamento contiene 0,5 mmol de potasio por vial. Tras la dilución de la solución reconstituida para perfusión intravenosa, este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis; esto es, esencialmente "exento de potasio".
Este medicamento contiene 0,29 mmol (6,67 mg) de sodio por vial. Tras la dilución de la solución reconstituida para perfusión intravenosa, este medicamento contiene entre 13,8 mg-138 mg (0,6-6 mmol) de sodio por dosis (en función del volumen para perfusión de la dilución), equivalente al 0,7-7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con decitabina. Existe la posibilidad de una interacción fármaco-fármaco con otros agentes que también se activan por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o que se metabolizan por enzimas implicadas en la inactivación de la decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos principios activos se combinan con decitabina.

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante sobre decitabina
No se espera que se produzcan interacciones metabólicas mediadas por el citocromo P450 (CYP) dado que el metabolismo de la decitabina no está mediado por este sistema, sino por desaminación oxidativa.

Efecto de la decitabina sobre los medicamentos administrados de forma concomitante
Teniendo en cuenta su escasa unión a las proteínas plasmáticas *in vitro* (< 1%), es improbable que la decitabina impida la unión a las proteínas plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante. Se ha demostrado que la decitabina es un inhibidor débil del transporte mediado por la P-gp *in vitro,* por lo que no se espera que afecte a los medicamentos administrados concomitantemente cuyo transporte está mediado por la P-gp (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Debido al potencial genotóxico de decitabina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces y evitar quedarse embarazadas mientras reciban tratamiento con decitabina y durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les aconsejará que no engendren un hijo mientras estén recibiendo decitabina y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección 5.3).

No se ha estudiado el uso de decitabina con anticonceptivos hormonales.

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de decitabina en mujeres embarazadas. Los estudios han revelado que la decitabina es teratógena en ratas y ratones (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Basándose en los resultados de los estudios en animales y en su mecanismo de acción, decitabina no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos eficaces. Se debe de realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento. Si se usa decitabina durante el embarazo, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia
Se desconoce si la decitabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Decitabina está contraindicado durante la lactancia; por tanto, si se necesita tratamiento con este medicamento, se debe interrumpir la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No existen datos en seres humanos acerca del efecto de la decitabina sobre la fertilidad. En estudios preclínicos realizados en animales, la decitabina afectó a la fertilidad masculina y fue mutágeno. Debido a la posibilidad de infertilidad como consecuencia del tratamiento con decitabina, los hombres deben recibir asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides y las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre la crioconservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de decitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos adversos como anemia durante el tratamiento. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 35%) notificadas son pirexia, anemia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas de Grado 3/4 más frecuentes (≥ 20%) incluyeron neumonía, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y anemia.

En los 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 con decitabina, hubo una incidencia mayor de la interrupción del tratamiento en mujeres que en hombres debido a acontecimientos adversos (43% versus 32%).

Tabla 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 y de la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la manera siguiente: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas con decitabina

Sistema de Clasificación de Órganos	**Frecuencia (todos los grados)**	**Reacción adversa al fármaco**	**Frecuencia**	
			Todos los grados[a] (%)	**Grados 3-4[a] (%)**
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	neumonía*	24	20
		infección urinaria*	15	7
		Todas las infecciones restantes (vírica, bacteriana, micótica)*,[b,c,d]	63	39
	Frecuentes	shock séptico*	6	4
		sepsis*	9	8
		sinusitis	3	1

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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
		leucopenia	20	18
	Poco frecuentes	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	miocardiopatía	< 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
		náuseas	33	< 1
	Frecuentes	estomatitis	7	1
	No conocida	enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, tiflitis*	No conocida	No conocida
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	función hepática alterada	11	3
	Frecuentes	hiperbilirrubinemia[g]	5	< 1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	dermatosis 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 el ensayo DACO-016 fueron: herpes oral, candidiasis oral, faringitis, infección de vías respiratorias altas, celulitis, bronquitis, nasofaringitis.

d Se incluye enterocolitis infecciosa.

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

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

g 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 tratamientos de apoyo según sea necesario. En 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), de acuerdo con las directrices del centro. Para consultar las situaciones en las que debe retrasarse la administración de decitabina, ver sección 4.2.

Reacciones adversas infecciones e infestaciones
Se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con infecciones, con desenlace potencialmente mortal, como shock séptico, sepsis, neumonía y otras infecciones (vírica, bacteriana y micótica), en pacientes tratados con decitabina.

Trastornos gastrointestinales
Se ha notificado 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 han notificado 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 pueden ocurrir el síndrome de fuga capilar y coagulopatía (ver sección 4.4).

Población pediátrica
La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos limitados de seguridad de un estudio de Fase I/II para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de decitabina en pacientes pediátricos (de 1 a 14 años de edad) con LMA en recaída o refractaria (n = 17) (ver sección 5.1). 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 beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia directa de sobredosis en el ser humano y no se dispone de ningún antídoto específico. Sin embargo, los datos de la literatura publicada, procedentes de los primeros estudios clínicos con dosis más de 20 veces mayores que la dosis terapéutica actual, notificaron una mayor incidencia de mielosupresión, incluyendo neutropenia y trombocitopenia prolongadas. Es probable que la toxicidad se manifieste en forma de exacerbaciones de las reacciones adversas al fármaco, principalmente la mielosupresión. El tratamiento de la sobredosis debe ser de apoyo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de las pirimidinas; Código ATC: L01BC08

Mecanismo de acción
La decitabina (5-aza-2′-desoxicitidina) es un análogo de la citidina desoxinucleósida que inhibe de forma selectiva las metiltransferasas del ADN en dosis bajas, lo que produce la hipometilación de promotores génicos, que puede causar una reactivación de genes supresores tumorales, la inducción de diferenciación celular o la senescencia celular, seguida de la muerte celular programada.

Experiencia clínica
El uso de decitabina se investigó en un ensayo de Fase III abierto, aleatorizado y multicéntrico (DACO-016) 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/m^2 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/m^2 durante 1 hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetida cada 4 semanas.

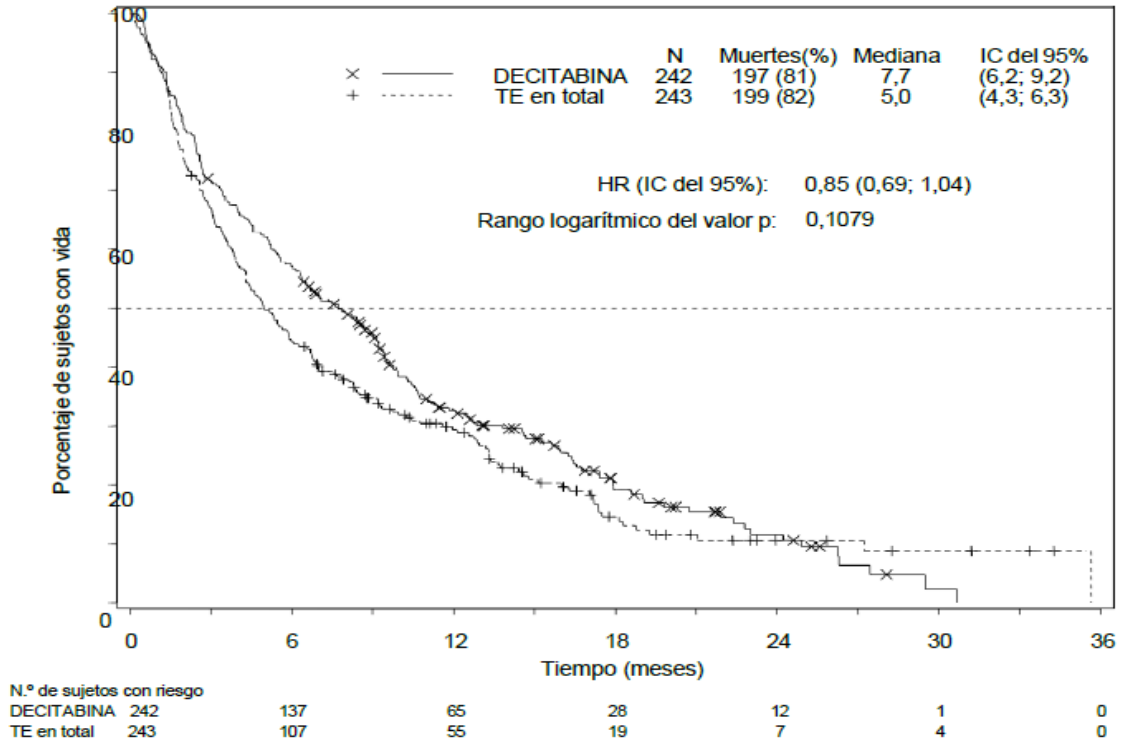
No se incluyeron en el estudio sujetos que se consideraban candidatos a la quimioterapia de inducción convencional, como demuestran las siguientes características basales. La mediana de edad de la población por intención de tratar (ITT) era de 73 años (intervalo de 64 a 91 años). El 36% de los sujetos presentaban características citogenéticas de riesgo alto (desfavorables) en el momento basal. El resto de los sujetos tenían 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 ≥ 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 209 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 criterios de valoración terciarios.

La mediana de la supervivencia global en la población por ITT fue de 7,7 meses en los sujetos tratados con decitabina en comparación con 5,0 meses en los del grupo de TE (Hazard ratio, 0,85; IC del 95%: 0,69; 1,04; 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 modificadores 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 [HR = 0,80; (IC del 95%: 0,64; 0,99), valor p = 0,0437)].

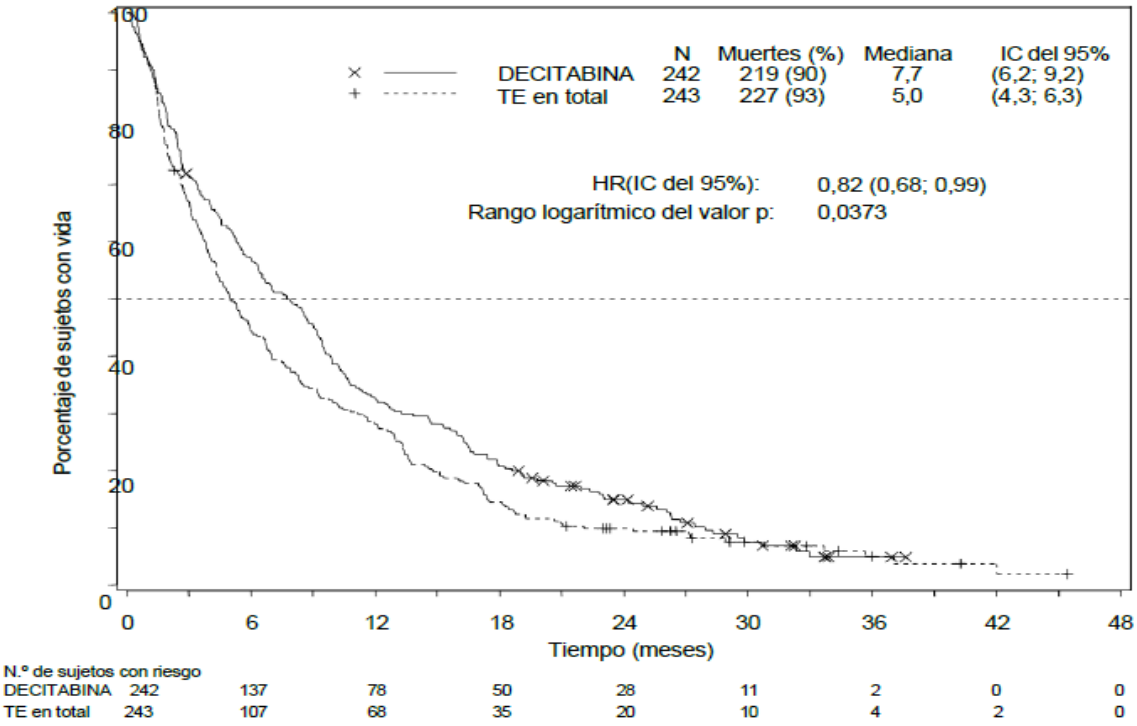
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Figura 1. Supervivencia global (Población por ITT).



En un análisis que incluyó los datos de supervivencia maduros 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; hazard ratio = 0,82; IC del 95%: 0,68; 0,99, valor nominal de p = 0,0373, Figura 2).

Figura 2. Análisis de los datos maduros de supervivencia global (Población por ITT).



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Basándose en el análisis inicial realizado en la población por ITT, 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 y la mediana de la duración de 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 de TE, 2,1 meses (IC del 95%: 1,9; 3,1); hazard ratio 0,75 (IC del 95%: 0,62; 0,91), p = 0,0031. Estos resultados, así como otros criterios de valoración, se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2: Otros criterios de valoración de la eficacia del estudio DACO-016 (población ITT)

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
	HR = 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
	HR = 0,75 (0,62; 0,91)[b]		

RC = remisión completa; RCp = remisión completa con recuperación plaquetaria incompleta, SLE = supervivencia libre de enfermedad, SLP = supervivencia libre de progresión, RP = razón de probabilidades, HR = hazard ratio
- = No evaluable
a Indicado como mediana en meses
b Intervalos de confianza del 95%

Las tasas de supervivencia global y de remisión completa en los subgrupos preespecificados relacionados con la enfermedad (es decir, riesgo citogenético, puntuación del 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.

También se evaluó 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/m^2 durante 1 hora, una vez al día, durante 5 días consecutivos, repetida cada 4 semanas. En el análisis por ITT, se observó una tasa de RC del 23,6% (IC del 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 ITT 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.

Población pediátrica

En un estudio abierto y multicéntrico de fase I/II se evaluaron la seguridad y la eficacia de decitabina en administración secuencial con citarabina a niños y adolescentes con LMA en recaída o refractaria de edades comprendidas entre 1 mes y menos de 18 años. En el estudio se incluyeron un total de 17 sujetos, que recibieron decitabina 20 mg/m^2, de ellos, 9 recibieron citarabina 1 g/m^2 y 8 sujetos recibieron citarabina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

a la dosis máxima tolerada de 2 g/m^2. Todos los sujetos interrumpieron el tratamiento del estudio. Los motivos de la interrupción del tratamiento fueron progresión de la enfermedad (12 [70,6%] sujetos), sujetos que fueron a trasplante (3 [17,6%]), decisión del investigador (1 [5,9%]) y "otros" (1 [5,9%]). Los efectos adversos notificados fueron congruentes con el perfil de seguridad conocido de decitabina en adultos (ver sección 4.8). Basándose en estos resultados negativos, decitabina no se debe utilizar en niños con LMA menores de 18 años, ya que no se ha establecido su eficacia (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se agruparon los parámetros de farmacocinética (PK) poblacional de decitabina obtenidos en 3 estudios clínicos realizados en 45 pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico (SMD) en los que se utilizó la pauta de 5 días. En cada estudio, la PK de la decitabina se evaluó el quinto día del primer ciclo de tratamiento.

Distribución

La farmacocinética de decitabina tras la administración intravenosa en una perfusión de 1 hora se describió mediante un modelo lineal bicompartimental, caracterizado por una rápida eliminación del compartimento central y por una distribución relativamente lenta desde el compartimento periférico. En la Tabla 3, presentada a continuación, se muestran los parámetros farmacocinéticos de decitabina para un paciente típico (peso de 70 kg y superficie corporal de 1,73 m^2).

Tabla 3: Resumen del análisis de PK poblacional para un paciente típico tratado con infusiones diarias de 1 hora de decitabina 20 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas

Parámetro[a]	**Valor teórico**	**IC del 95%**
C_{max} (ng/ml)	107	88,5 - 129
AUC_{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695
$t_{1/2}$ (min)	68,2	54,2 – 79,6
Vd_{ss} (l)	116	84,1 – 153
CL (l/h)	298	249 - 359

[a] La dosis total por ciclo fue de 100 mg/m^2

Decitabina presenta una farmacocinética lineal y, tras la perfusión intravenosa, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el plazo de 0,5 horas. En base a una simulación de modelos, los parámetros PK fueron independientes del tiempo (es decir, no se modificaron entre un ciclo y otro) y no se observó acumulación con esta pauta posológica. La unión de decitabina a las proteínas plasmáticas es insignificante (< 1%). El Vd_{ss} de decitabina es amplio en los pacientes con cáncer, lo que indica la distribución en los tejidos periféricos. No hubo evidencia de dependencia de la edad, del aclaramiento de creatinina, de la bilirrubina total ni de la enfermedad.

Biotransformación

En el compartimento intracelular, decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de fosfoquinasa dando lugar al trifosfato correspondiente, que posteriormente es incorporado por la polimerasa del ADN. Los datos de metabolismo *in vitro* y los resultados del estudio de equilibrio de masas en el ser humano indicaron que el sistema del citocromo P450 no interviene en el metabolismo de decitabina. Es probable que la vía principal de metabolismo sea la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, el riñón, el epitelio intestinal y la sangre. Los resultados del estudio de equilibrio de masas en el ser humano demostraron que la decitabina inalterada en plasma representaba aproximadamente el 2,4% de la radiactividad total en el plasma. Se cree que los principales metabolitos circulantes no son farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina, junto con el elevado aclaramiento corporal total y la baja excreción urinaria de decitabina intacta (~4% de la dosis), indican que decitabina se metaboliza de forma apreciable *in vivo.* Los estudios *in vitro* revelan que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas del CYP 450 en más de 20 veces la concentración plasmática máxima terapéutica observada (C_{max}). Por tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas metabólicas mediadas por el CYP y es poco probable que decitabina interaccione con fármacos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

metabolizados por estas vías. Además, los datos *in vitro* indican que decitabina es un mal sustrato de la P-gp.

Eliminación
La eliminación plasmática media tras la administración intravenosa en sujetos con cáncer fue > 200 l/h, observándose una moderada variabilidad interindividual (el Coeficiente de variación [CV] es aproximadamente del 50%). La excreción del fármaco intacto parece tener solo un pequeño papel en la eliminación de decitabina.

Los resultados de un estudio de equilibrio de masas con ^{14}C-decitabina radiactiva en pacientes con cáncer mostraron que el 90% de la dosis administrada de decitabina (fármaco intacto en un 4%) se excreta en la orina.

Información adicional sobre poblaciones especiales
No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, el sexo, la edad ni la raza sobre la farmacocinética de decitabina. La información relativa a las poblaciones especiales se determinó a partir de los datos farmacocinéticos de los 3 estudios citados anteriormente y de un estudio en Fase I realizado en sujetos con SMD (N = 14; 15 mg/m^2 x 3 horas cada 8 horas x 3 días).

Pacientes de edad avanzada
El análisis de farmacocinética poblacional demostró que la farmacocinética de la decitabina no depende de la edad (intervalo de edad estudiado de 40 a 87 años; mediana de 70 años).

Población pediátrica
El análisis de farmacocinética poblacional de decitabina mostró que, cuando se tiene en cuenta el tamaño corporal, no hay diferencias entre los parámetros farmacocinéticos de la decitabina en pacientes pediátricos con LMA y adultos con LMA o SMD.

Sexo
El análisis de la farmacocinética poblacional de decitabina no mostró diferencias clínicamente importantes entre los varones y las mujeres.

Raza
La mayoría de los pacientes estudiados eran de raza blanca. Sin embargo, el análisis de farmacocinética poblacional de decitabina indicó que la raza no tenía efectos aparentes sobre la exposición a decitabina.

Insuficiencia hepática
La PK de la decitabina no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados de un estudio de equilibrio de masas en el ser humano y los experimentos *in vitro* mencionados anteriormente indican que es improbable que las enzimas del CYP intervengan en el metabolismo de decitabina. Además, los pocos datos obtenidos en el análisis de PK poblacional indicaron que no existe dependencia significativa de ningún parámetro PK de la concentración de bilirrubina total a pesar de una amplia variedad de niveles de bilirrubina total. Por tanto, no es probable que la exposición a decitabina resulte afectada en los pacientes con deterioro de la función hepática.

Insuficiencia renal
La PK de decitabina no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de PK poblacional realizado con los pocos datos de decitabina disponibles indicó que no existe dependencia significativa de los parámetros PK del aclaramiento de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por tanto, no es probable que la exposición a decitabina resulte afectada en los pacientes con deterioro de la función renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formales con decitabina. Los datos de la bibliografía indican que decitabina tiene potencial carcinogénico. Los datos disponibles procedentes de estudios *in vitro* e *in vivo* aportan pruebas suficientes de que decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la bibliografía indican también que decitabina ejerce efectos adversos en todos los aspectos del ciclo reproductor, incluidas la fertilidad, el desarrollo embrionario y fetal y el desarrollo posnatal. Los estudios de toxicidad de dosis repetidas y ciclos múltiples en ratas y conejos mostraron que la toxicidad principal fue la mielosupresión, incluyendo efectos sobre la médula ósea, que fue reversible al suspender el tratamiento. Se observó asimismo toxicidad digestiva y, en los machos, atrofia testicular que no se corrigió en los períodos de recuperación previstos. La administración de decitabina a ratas neonatales/jóvenes mostró un perfil de toxicidad general similar al observado en ratas de más edad. El desarrollo neuroconductual y la capacidad reproductora no se vieron afectadas cuando las ratas neonatales/jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que inducen la mielosupresión. Ver sección 4.2 para información sobre uso en población pediátrica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrogenofosfato de potasio (E340)
Hidróxido de sodio (E524)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años.

Solución reconstituida y diluida
En el plazo de 15 minutos desde la reconstitución, el concentrado (en 10 ml de agua estéril para preparaciones inyectables) se debe diluir posteriormente utilizando líquidos para perfusión refrigerados (2 °C - 8 °C). Esta solución diluida preparada para perfusión intravenosa puede ser conservada a 2 °C - 8 °C durante un máximo de 3 horas, seguidas de hasta 1 hora a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) antes de la administración.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado dentro del plazo recomendado anteriormente. Es responsabilidad del usuario seguir los tiempos y las condiciones de conservación recomendados y garantizar que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Vial de vidrio transparente e incoloro de tipo I de 20 ml, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo y un sello de aluminio con un disco de polipropileno de color azul oscuro.

Tamaño del envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recomendaciones para una manipulación segura
Debe evitarse el contacto de la piel con la solución y deben utilizarse guantes protectores. Se adoptarán los procedimientos habituales para el manejo de fármacos citotóxicos.

Procedimiento de reconstitución
El polvo debe reconstituirse en condiciones asépticas con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Tras la reconstitución, cada mililitro contiene aproximadamente 5 mg de decitabina a un pH de 6,7 a 7,3. En el plazo de 15 minutos desde la reconstitución, la solución debe ser diluida posteriormente con líquidos para perfusión refrigerados (solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa al 5%) hasta lograr una concentración final de 0,15 a 1,0 mg/ml. Para el periodo de validez y las precauciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

Tras la reconstitución, la concentración final se presenta como una solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.

Decitabina no se debe perfundir a través del mismo acceso/vía intravenosa con otros medicamentos.

Eliminación
Este medicamento es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vivanta Generics s.r.o
Třtinová 260/1, Čakovice,
19600, Praga 9
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.711

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS