Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 5119

BUENOS AIRES, **17 DE JULIO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000436-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 5119

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 5119

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

medicinal de nombre comercial SIGNUM y nombre/s genérico/s DECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 13/12/2013 09:46:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 13/12/2013 09:46:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2013 09:46:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 13/12/2013 09:46:55.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 5119

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0001-000436-13-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

SIGNUM®
DECITABINA
Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla contiene:
Decitabina..... 50 mg
Fosfato monobásico de potasio..... 68 mg
Hidróxido de sodio..... 11,6 mg

ACCION TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico.
Código ATC: L01BC08.

INDICACIONES
SIGNUM® está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), previamente tratados o vírgenes de terapia; SMD *de novo* o secundaria, en todos los subtipos, de la clasificación Francesa-Americana-Británica (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 por la clasificación de IPSS (*Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos*): intermedio -1; intermedio -2 y alto riesgo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
Se cree que la decitabina ejerce su efecto antineoplásico luego de la fosforilación, la incorporación directa en el ADN y la inhibición de la ADN metiltransferasa, causando la hipometilación del ADN y afectando la diferenciación celular o la apoptosis. La decitabina inhibe la metilación del ADN (*in vitro*), y a las concentraciones alcanzadas no causa una supresión importante en la síntesis del ADN. La decitabina induce una hipometilación en las células neoplásicas que puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para el control de la diferenciación celular y la proliferación. En las células que se dividen rápidamente, la citotoxicidad de la decitabina puede ser atribuida a la formación de enlaces covalentes entre la metiltransferasa del ADN y la decitabina incorporada dentro del ADN. Las células que no se encuentran en etapa de proliferación son insensibles a la decitabina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacodinamia
La decitabina mostró que induce la hipometilación tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, no hay estudios entre la hipometilación inducida por la decitabina y los parámetros farmacocinéticos.
Farmacocinética
Los parámetros farmacocinéticos fueron evaluados en pacientes. Once pacientes recibieron 20 mg/m^2 en una infusión intravenosa de una hora (opción 2). Catorce pacientes fueron tratados con 15 mg/m^2 en una infusión de tres horas (opción 1). Los parámetros farmacocinéticos se muestran en la siguiente tabla. Los perfiles de la concentración plasmática/tiempo luego de la suspensión de la infusión mostraron una disminución bi-exponencial. El aclaramiento de la decitabina fue mayor luego de la opción de tratamiento 2. Luego de repetidas dosis no se evidenció acumulación sistémica de decitabina o algún cambio en los parámetros farmacocinéticos. La unión a proteínas plasmáticas de la decitabina es insignificante (< 1%). El análisis farmacocinético (N = 35) mostró que el área bajo la curva (ABC) por ciclo de tratamiento fue 2,3 veces menor con la opción 2 con respecto a la opción 1.

Parámetros farmacocinéticos de Decitabina. Media (CV% o IC 95%)					
Dosis	**Cmax (ng/ml)**	**$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)**	**$T_{½}$ (h)**	**CL (l/h/m^2)**	**$ABC_{acumulativa}$ (ng·h/ml) *****
15 mg/m^2 infusión de 3 hrs. cada 8 horas durante 3 días (opción 1)*	73,8 (66)	163 (62)	0,62 (49)	125 (53)	1332 (1010-1730)
20 mg/m^2 en una infusión diaria de una hora durante 5 días (opción 2)**	147 (49)	115 (43)	0,54 (43)	210 (47)	570 (470-700)

* N=14, **N=11, ***N=35 ABC acumulativa por ciclo.
ABC: área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.
CL: aclaramiento corporal total.
C_{max}: concentración máxima observada.
$T_{1/2}$: tiempo de vida media.

Se desconoce, en humanos, la ruta de eliminación y el metabolismo de la decitabina. Una de las vías de eliminación de la decitabina parece ser la desaminación a través de la citidina desaminasa, que se encuentra principalmente en el hígado pero también en granulocitos, epitelio intestinal y sangre entera.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Existen dos regímenes recomendados para la administración de SIGNUM®. Con cualquiera de los dos regímenes los pacientes deben ser tratados por un mínimo de 4 ciclos, sin embargo, una respuesta completa o parcial puede tomar un tiempo mayor que cuatro ciclos. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente siga beneficiándose.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se debe realizar un hemograma completo con recuento de plaquetas para evaluar la respuesta y la toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo. Antes del inicio del tratamiento, se deben solicitar análisis de la función hepática y renal.

Régimen de tratamiento – opción 1
La dosis recomendada de SIGNUM® es de 15 mg/m^2 en infusión intravenosa continua de tres horas, repetida cada 8 horas durante 3 días. Este ciclo se debe repetir cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. Los pacientes deben ser premedicados con anti eméticos estándar.
La dosis total diaria no debe exceder los 45 mg/m^2 y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m^2. Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

Régimen de tratamiento – opción 2
SIGNUM® debe ser administrado en una dosis de 20 mg/m^2 por infusión intravenosa en una hora, durante 5 días. Este ciclo debe repetirse cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. Los pacientes deben ser premedicados con terapia antiemética estándar.
La dosis total diaria no debe exceder los 20 mg/m^2 y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m^2. Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.
Este régimen es apropiado para ser llevado de manera ambulatoria.

Ajuste o demora de la dosis en base a los valores de laboratorio de hematología
Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≥ 1.000/mm^3 y el de plaquetas ≥ 50.000/mm^3, luego de una aplicación de decitabina, el intervalo interdosis deberá ser mayor de 6 semanas, y el próximo ciclo de SIGNUM® debe ser postergado y la próxima dosis disminuida de acuerdo al siguiente algoritmo.

- Recuperación que requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas:

La dosis de SIGNUM® debe retrasarse por dos semanas y la dosis disminuirse, en forma temporaria, a 11 mg/m^2 cada 8 horas (33 mg/m^2/día, 99 mg/m^2/ciclo) hasta que se reinicie la terapia a dosis plena.

- La recuperación requiere más de 8 semanas pero menos de 10 semanas:

El paciente debe ser evaluado para descartar o confirmar la progresión de la enfermedad (mediante aspirados de médula ósea). En la ausencia de progresión, la dosis de SIGNUM® puede ser postergada por dos semanas más y la dosis disminuirse a 11 mg/m^2 cada 8 horas (33 mg/m^2/día; 99 mg/m^2/día) una vez que se reinstaura la terapia y luego mantener la dosis en los ciclos subsiguientes o aumentar la dosis, de acuerdo al criterio médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes con toxicidad no hematológica.
Luego del primer curso de tratamiento con SIGNUM®, y de presentarse alguna de las siguientes toxicidades no hematológicas, SIGNUM® no debe reiniciarse hasta que la toxicidad se resuelva:
- Creatinina sérica ≥ 2 mg/dl.
- GPT, bilirrubina total ≥ 2 veces el valor superior de la normalidad (VSN).
- Infección activa o no controlada.

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

Niños o adolescentes:
SIGNUM® no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores a 18 años.
Instrucciones para la administración intravenosa
SIGNUM® es una droga citotóxica por lo que se recomienda extremar los cuidados cuando se manipula y prepara. Deben aplicarse los procedimientos para el correcto manejo y disposición de las drogas antineoplásicas.
SIGNUM® debe ser reconstituida en forma aséptica con 10 ml de agua estéril para inyección y luego de esta reconstitución 1 ml de la solución contiene aproximadamente 5,0 mg de decitabina a un pH entre 6,7 a 7,3. Inmediatamente luego de la reconstitución, la solución debe ser diluida con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, solución inyectable de dextrosa al 5% o solución Ringer lactato para inyección, obteniéndose una concentración final de la droga entre 0,1 a 1,0 mg/ml. A menos que la preparación se utilice dentro de los 15 minutos siguientes de reconstituida, la solución diluida debe ser preparada utilizando infusiones frías (2°C a 8°C). La solución diluida es estable química y físicamente, si se almacena a una temperatura entre 2°C y 8°C por un máximo de 7 horas hasta su administración.
Las soluciones de drogas para administración parenteral deben ser inspeccionadas visualmente para verificar la presencia de partículas materiales o decoloración, antes de la infusión, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. No se debe usar la solución si existen evidencias de partículas materiales o decoloración.

CONTRAINDICACIONES
SIGNUM® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la decitabina o a alguno de los componentes de su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Neutropenia y trombocitopenia
El tratamiento con decitabina se asocia con neutropenia y trombocitopenia. El recuento celular completo de sangre y plaquetas debe realizarse como

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

monitoreo de la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de cada administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, los subsiguientes ciclos de tratamiento pueden ser modificados.
Los médicos clínicos deben considerar la necesidad de la indicación temprana de factores de crecimiento y/o agentes antimicrobianos para la prevención o tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD. La mielosupresión y el empeoramiento de la neutropenia pueden ocurrir, más frecuentemente, en el primero y segundo curso de tratamiento y no necesariamente indica progresión de la enfermedad.

Uso en hombres
Se debe comunicar a los hombres que no procreen mientras estén en tratamiento con decitabina y durante dos meses después de finalizado el mismo recomendando el uso de métodos efectivos de contracepción.

Interacciones
No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con decitabina. Los ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano sugieren que es poco probable que la decitabina induzca o inhiba a la citocromo P 450.
Los estudios sobre el metabolismo de la decitabina, *in vitro*, sugieren que esta droga no es un sustrato de la citocromo P 450 hepática. Habida cuenta que la unión a proteínas plasmáticas es despreciable (< 1%), no se espera que sean importantes las interacciones, debidas al desplazamiento por otras drogas.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la Fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogénesis con decitabina.
El potencial mutagénico de decitabina fue evaluado en varios sistemas *in vitro* e *in vivo*. La decitabina aumentó la frecuencia de mutación en las células del linfoma de ratón L5178Y y se produjeron mutaciones en el transgen de la *Escherichia coli lac-I* en el ADN colónico de las ratas tratadas con decitabina. La decitabina causó rearreglos cromosómicos en larvas de la mosca de fruta.
Los efectos de la decitabina en el desarrollo pos natal y la capacidad reproductiva se evaluaron en ratas administradas con una dosis única de decitabina (3 mg/m^2) por vía intraperitoneal (aproximadamente el 7% de las dosis clínica recomendada) en el 10mo día de gestación. Se reportó una disminución de peso significativa, en hembras y machos expuestos *in útero* a decitabina. No se observó un efecto consistente en la fertilidad cuando se aparearon ratas hembras expuestas *in útero* con machos no tratados. Cuando se aparearon hembras no expuestas con machos expuestos *in útero,* se observó una disminución en la fertilidad a los tres y cinco meses de edad (36% y 0% de tasa de fertilidad, respectivamente). En ratas macho que recibieron inyecciones IP de decitabina de 0,15; 0,3 o 0,45 mg/m^2 (aproximadamente 0,3 a 1% de la dosis clínica recomendada) tres veces por semana durante 7 semanas, la decitabina, no afectó la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

supervivencia, la ganancia de peso o medidas hematológicas (hemoglobina y recuento de glóbulos blancos). En la dosis de ≥ 0,3 mg/m^2 el tamaño de los testículos se encontró disminuido, con un patrón histológico anormal y una disminución en el número de espermatozoides. En las hembras que fueron apareadas con machos a quienes se les administró una dosis de decitabina ≥ 0,3 mg/m^2, disminuyó la tasa de embarazo y aumentaron, en forma significativa, las pérdidas pre implantación.

Embarazo y Lactancia
Embarazo: Categoría D.
La decitabina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados ni bien controlados con decitabina en mujeres embarazadas.
El desarrollo de la toxicidad de decitabina fue examinado en ratas que fueron expuestas a una dosis intraperitoneal única de 0; 0,9 y 3 mg/m^2 – aproximadamente entre el 2 al 7% de la dosis clínica recomendada –, en los días de gestación 8, 9, 10 u 11. No se reportó toxicidad materna, pero se observó toxicidad fetal con una disminución en la supervivencia luego de la dosis de 3 mg/m^2 y una disminución del peso fetal en ambas dosis. La dosis de 3 mg/m^2 produjo defectos fetales característicos, donde se incluyen: costillas supernumerarias (ambas dosis); fusión de vértebras y costillas, paladar hendido, defectos vertebrales, defectos en sus patas traseras y defectos digitales en sus patas delanteras y traseras. En ratas, que recibieron una dosis única intraperitoneal de 2,4; 3,6 o 6 mg/m^2 (aproximadamente 5, 8 o 13% de la dosis diaria recomendada, respectivamente) en los días de gestación 9 a 12, no se observó toxicidad materna. No se reportaron fetos vivos en ninguna dosis cuando la decitabina fue inyectada en el día de gestación 9. Se reportó una disminución significativa en la supervivencia fetal y una disminución del peso fetal con dosis mayores a 3,6 mg/m^2 cuando esta fue administrada en el décimo día de gestación. En todas las dosis, se observó, un aumento en la incidencia de anormalidades en las vértebras y costillas e inducción de exoftalmia, exencefalia y paladar hendido (dosis de 6 mg/m^2). Con dosis mayores de 3,6 mg/m^2 se comunicó un aumento en la incidencia de defectos en los dedos anteriores. Con la dosis de 6 mg/m^2 se observó una disminución en el tamaño y osificación de los huesos largos de las extremidades anteriores y posteriores.
Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras está en tratamiento con decitabina, debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas que eviten el embarazo mientras estén en tratamiento con SIGNUM®.

Lactancia
Se desconoce si la decitabina o sus metabolitos son excretados por la leche materna. Habida cuenta que muchas drogas son excretadas por leche materna y por el potencial de reacciones adversas serias de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

decitabina en los lactantes, se debe tomar la decisión si se discontinua con la lactancia o se discontinua con la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso Pediátrico
No se estableció la seguridad y efectividad de la decitabina en la población pediátrica.

Uso Geriátrico
Un gran número de pacientes, en los ensayos clínicos con decitabina, tenían 65 o más años (61/83), mientras que 21/83 tenían 75 o más años. No se observaron diferencias con respecto a seguridad o efectividad entre estos sujetos y pacientes menores y en otros reportes de experiencias clínicas no fueron identificadas diferencias en respuestas entre los pacientes mayores y menores, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Poblaciones especiales
Deterioro renal o hepático:
No existen datos sobre el uso de decitabina en pacientes con disfunción renal o hepática; por lo tanto, SIGNUM® debe utilizarse 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.

REACCIONES ADVERSAS
Experiencia de estudios clínicos
Habida cuenta que los ensayos clínicos fueron realizados en una amplia variedad de condiciones, la frecuencia de reacciones adversas en los estudios clínicos con drogas no puede ser comparada en forma directa con las de reacciones adversas de otros estudios clínicos con otras drogas y no refleja las tasas reportadas en la práctica.
Las reacciones adversas mas comunes fueron:
Neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, pirexia, náuseas, tos, petequias, constipación, diarrea e hiperglucemia.
Reacciones adversas más frecuentes (≥ 1%) en los estudios clínicos en fase III con decitabina.
• **Discontinuación**: trombocitopenia, neutropenia, neumonía, infección por el complejo *Mycobacterium avium*, paro cardiorrespiratorio, aumento de los valores de bilirrubina, hemorragia intracraneal, test de función hepática anormal.
• **Retraso en la dosis**: neutropenia, edema pulmonar, fibrilación atrial, infección de la línea central, neutropenia febril.
• **Disminución de la dosis**: neutropenia, trombocitopenia, anemia, letargia, edema, taquicardia, depresión, faringitis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La siguiente tabla muestra la toxicidad de decitabina (N = 83) en pacientes con SMD. En este ensayo los pacientes recibieron decitabina en una dosis de 15 mg/m^2 por vía IV cada 8 horas, durante tres días cada 6 semanas. El número medio de ciclos de decitabina fue de 3 (rango = 0 a 9).

Eventos adversos independientes de la causalidad que ocurrieron al menos en el 5% de los pacientes.

	Decitabina N = 83 (%)	**Soporte N = 81 (%)**
Desórdenes de la sangre y sistema linfático		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)
Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia NOS	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia NOS	23 (28)	11 (14)
Linfoadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
Desórdenes cardiacos		
Edema pulmonar NOS	5 (6)	0
Desórdenes visuales		
Visión borrosa	5 (6)	0
Desórdenes gastrointestinales		
Náuseas	35 (42)	13 (16)
Constipación	29 (35)	11 (14)
Diarrea NOS	28 (34)	13 (16)
Vómitos NOS	21 (25)	7 (9)
Dolor abdominal NOS	12 (14)	5 (6)
Petequias (mucosa oral)	11 (13)	4 (5)
Estomatitis	10 (12)	5 (6)
Dispepsia	10 (12)	1 (1)
Ascitis	8 (10)	2 (2)
Hemorragia gingival	7 (8)	5 (6)
Hemorroides	7 (8)	3 (4)
Heces flojas	6 (7)	3 (4)
Ulceración de la lengua	6 (7)	2 (2)
Disfagia	5 (6)	2 (2)
Desórdenes del tejido blando oral NOS	5 (6)	1 (1)
Ulceración labial	4 (5)	3 (4)
Distensión abdominal	4 (5)	1 (1)
Dolor en el abdomen superior	4 (5)	1 (1)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4 (5)	0
Glosodinia	4 (5)	0
Desórdenes generales y del sitio de administración		
Pirexia	44 (53)	23 (28)
Edema periférico	21 (25)	13 (16)
Rigores	18 (22)	14 (17)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Edema NOS	15 (18)	5 (6)
Dolor NOS	11 (13)	5 (6)
Letargia	10 (12)	3 (4)
Sensibilidad NOS	9 (11)	0
Caídas	7 (8)	3 (4)
Molestias torácicas	6 (7)	3 (4)
Pirexia intermitente	5 (6)	3 (4)
Malestar	4 (5)	1 (1)
Crepitaciones NOS	4 (5)	1 (1)
Eritema en el sitio del catéter	4 (5)	1 (1)
Edema en el sitio de inyección	4 (5)	0
Dolor en el sitio del catéter	4 (5)	0
Desórdenes hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	12 (14)	4 (5)
Infestaciones e infecciones		
Neumonía NOS	18 (22)	11 (14)
Celulitis	10 (12)	6 (7)
Infección por cándida NOS	8 (10)	1 (1)
Infección relacionada con el catéter	7 (8)	0
Infección del tracto urinario NOS	6 (7)	1 (1)
Infección por *Staphylococcus*	6 (7)	0
Candidiasis oral	5 (6)	2 (2)
Sinusitis NOS	4 (5)	2 (2)
Bacteriemia	4 (5)	0
Complicaciones por el procedimiento, injuria o envenenamiento		
Reacción transfusional	6 (7)	3 (4)
Abrasión NOS	4 (5)	1 (1)
Investigaciones		
Soplo cardiaco NOS	13 (16)	9 (11)
Aumento de la fosfatasa alcalina NOS	9 (11)	7 (9)
Aumento de la ASAT	8 (10)	7 (9)
Aumento de la urea	8 (10)	1 (1)
Aumento de la LDH	7 (8)	5 (6)
Disminución de la albúmina	6 (7)	0
Aumento del bicarbonato	5 (6)	1 (1)
Disminución del cloro	5 (6)	1 (1)
Disminución de las proteínas totales	4 (5)	3 (4)
Disminución del bicarbonato	4 (5)	1 (1)
Disminución de la bilirrubina	4 (5)	1 (1)
Desórdenes en el metabolismo y nutrición		
Hiperglucemia NOS	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 NOS	13 (16)	12 (15)
Anorexia	13 (16)	8 (10)
Hipercalemia	11 (13)	3 (4)
Deshidratación	5 (6)	4 (5)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Desórdenes musculoesqueleticos y del tejido conectivo		
Artralgia	17 (20)	8 (10)
Dolor en extremidades	16 (19)	8 (10)
Dolor en la espalda	14 (17)	5 (6)
Dolor en la pared torácica	6 (7)	1 (1)
Malestar musculoesqueletico	5 (6)	0
Mialgia	4 (5)	1 (1)
Desórdenes del sistema nervioso		
Cefalea	23 (28)	11 (14)
Vértigo	15 (18)	10 (12)
Hipoestesia	9 (11)	1 (1)
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	23 (28)	11 (14)
Estado confusional	10 (12)	3 (4)
Ansiedad	9 (11)	8 (10)
Desórdenes urinarios y renales		
Disuria	5 (6)	3 (4)
Aumento de la frecuencia urinaria	4 (5)	1 (1)
Desórdenes respiratorios, torácico y mediastinales		
Tos	33 (40)	25 (31)
Faringitis	13 (16)	6 (7)
Crepitantes	12 (14)	1 (1)
Disminución de los sonidos respiratorios	8 (10)	7 (9)
Hipoxia	8 (10)	4 (5)
Rales	7 (8)	2 (2)
Goteo posnasal	4 (5)	2 (2)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo		
Equimosis	18 (22)	12 (15)
Erupción NOS	16 (19)	7 (9)
Eritema	12 (14)	5 (6)
Lesiones en la piel NOS	9 (11)	3 (4)
Prurito	9 (11)	2 (2)
Alopecia	7 (8)	1 (1)
Urticaria NOS	5 (6)	1 (1)
Edema facial	5 (6)	0
Desórdenes vasculares		
Petequias	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión NOS	5 (6)	4 (5)
Hematoma NOS	4 (5)	3 (4)

NOS: sin otras especificaciones (No otherwise specifications).

En los ensayos clínicos donde se utilizó decitabina en una dosis de 15 mg/m^2 en infusión IV de tres horas, cada 8 horas durante 3 días, la más alta incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 en la rama de decitabina fueron: neutropenia (87%); trombocitopenia (85%); neutropenia febril (23%) y leucopenia (22%). La supresión de la médula ósea fue la causa más frecuente de disminución de la dosis, retraso y discontinuación. Seis pacientes tuvieron eventos fatales asociados con la enfermedad de base y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

la mielosupresión (anemia, neutropenia y trombocitopenia) que fueron considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento.

Eventos adversos reportados en ≥ 5% de los pacientes.

	Decitabina N = 99 (%)
Desórdenes de la sangre y sistema linfático	
Anemia	31 (31)
Neutropenia febril	20 (20)
Leucopenia	6 (6)
Neutropenia	38 (38)
Pancitopenia	5 (5)
Trombocitemia	5 (5)
Trombocitopenia	27 (27)
Desórdenes cardiacos	
Falla cardiaca congestiva	5 (5)
Taquicardia	8 (8)
Desórdenes del oído y laberinto	
Dolor auditivo	6 (6)
Desórdenes gastrointestinales	
Dolor abdominal	14 (14)
Dolor en el abdomen superior	6 (6)
Constipación	30 (30)
Diarrea	28 (28)
Dispepsia	10 (10)
Disfagia	5 (5)
Reflujo gastroesofágico	5 (5)
Náuseas	40 (40)
Dolor bucal	5 (5)
Estomatitis	11 (11)
Dolor en muelas	6 (6)
Vómitos	16 (16)
Desórdenes generales y en el sitio de administración	
Astenia	15 (15)
Dolor de tórax	6 (6)
Escalofríos	16 (16)
Fatiga	46 (46)
Inflamación en la mucosa	9 (9)
Edema	5 (5)
Edema periférico	27 (27)
Dolor	5 (5)
Pirexia	36 (36)
Infecciones e infestaciones	
Celulitis	9 (9)
Candidiasis oral	6 (6)
Neumonía	20 (20)
Sinusitis	6 (6)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Bacteriemia por *Staphylococcus*	8 (8)
Absceso dental	5 (5)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (10)
Infección del tracto urinario	7 (7)
Complicaciones del procedimiento, injuria y envenenamiento.	
Confusión	9 (9)
Investigaciones	
Aumento de la bilirrubina	6 (6)
Sonidos respiratorios anormales	5 (5)
Disminución de peso	9 (9)
Desórdenes del metabolismo y nutrición	
Anorexia	23 (23)
Disminución del apetito	8 (8)
Deshidratación	8 (8)
Hiperglucemia	6 (6)
Hipocalemia	12 (12)
Hipomagnesemia	5 (5)
Desórdenes musculoesqueleticos y de los tejidos conectivos	
Artralgia	17 (17)
Dolor de espalda	18 (18)
Dolor óseo	6 (6)
Espasmos musculares	7 (7)
Debilidad muscular	5 (5)
Dolor musculoesqueletico	5 (5)
Mialgia	9 (9)
Dolor en las extremidades	18 (18)
Desórdenes en el sistema nervioso	
Vértigo	21 (21)
Cefalea	23 (23)
Desórdenes psiquiátricos	
Ansiedad	9 (9)
Estado confusional	8 (8)
Depresión	9 (9)
Insomnio	14 (14)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Tos	27 (27)
Disnea	29 (29)
Epistaxis	13 (13)
Dolor faringolaríngeo	8 (8)
Derrame pleural	5 (5)
Congestión sinusoidal	5 (5)
Desórdenes en el tejido subcutáneo y piel	
Piel seca	8 (8)
Equimosis	9 (9)
Eritema	5 (5)
Sudores nocturnos	5 (5)
Petequias	12 (12)
Prurito	9 (9)
Erupción	11 (11)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lesión en la piel	5 (5)
Desórdenes vasculares	
Hipertensión	6 (6)
Hipotensión	11 (11)

En un ensayo clínico de una sola rama (n = 99), donde se utilizó decitabina en una dosis de 20 mg/m^2 en una infusión IV de una hora durante 5 días, la mayor incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 fueron: neutropenia (37%), trombocitopenia (24%) y anemia (22%). 78% de los pacientes tuvieron retraso en la dosis, con una duración promedio de este retraso de 7 días y el mayor porcentaje de retrasos secundarios a toxicidades hematológicas. La toxicidad hematológica e infecciones fueron las causas más frecuentes de retraso en las dosis y discontinuación del tratamiento. 8 pacientes tuvieron efectos fatales debido a infecciones y/o sangrado (siete de las cuales ocurrieron en un cuadro clínico de mielosupresión), que fueron considerados al menos posiblemente relacionados con la droga. Una proporción de 19/99 de los pacientes discontinuó permanentemente la terapia por eventos adversos.
No se observaron diferencias en la seguridad entre pacientes > 65 años de edad y pacientes menores en los ensayos clínicos con SMD. No se detectaron diferencias significativos entre el sexo en cuanto a seguridad y eficacia. No fueron estudiados los pacientes con disfunción hepática o renal.

Eventos adversos serios que ocurrieron en pacientes que recibieron decitabina, independientemente de la causalidad, que no fueron reportados en las tablas anteriores:
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático: mielosupresión, esplenomegalia.
Desórdenes cardiacos: infarto de miocardio, paro cardiorrespiratorio, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.
Desórdenes gastrointestinales: dolor gingival, hemorragia gastrointestinal alta.
Desórdenes generales y en el sitio de administración: dolor de tórax, hemorragia en el sitio de implantación del catéter.
Desórdenes hepatobiliares: colecistitis.
Infecciones e infestaciones: infección fúngica, sepsis, aspergilosis broncopulmonar, absceso peridiverticular, infección del tracto respiratorio, infección pulmonar por *Pseudomonas*, infección por el complejo del *Micobacterium avium*.
Complicaciones del procedimiento, injuria o envenenamiento: dolor pos procedimiento, hemorragia pos procedimiento.
Desórdenes del sistema nervioso: hemorragia intracraneal
Desórdenes psiquiátricos: cambios en el estado mental.
Desórdenes renales y urinarios: falla renal, hemorragia uretral.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: hemoptisis, infiltración pulmonar, embolismo pulmonar, paro respiratorio, masas pulmonares.
Reacciones alérgicas: hipersensibilidad (reacción anafiláctica), que fue reportada en ensayos en fase 2.

Experiencia pos mercadeo
Las siguientes reacciones adversas se comunicaron durante el uso de decitabina durante la fase de farmacovigilancia. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con certeza su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.
Se reportó: síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda)

SOBREDOSIS
No hay antídoto conocido para la sobredosis de decitabina. Las altas dosis de decitabina se asociaron con aumento en la mielosupresión, donde se incluye la neutropenia prolongada y trombocitopenia. Se deben tomar las medidas de soporte estándar en caso de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION
SIGNUM® se presenta como polvo liofilizado para inyectable en cajas conteniendo un frasco ampolla con una única dosis de 50 mg de decitabina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Consérvese en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Solución reconstituida: la solución diluida debe prepararse usando soluciones de infusión frías (2°C-8°C) y conservarse a esa temperatura hasta un máximo de 7 horas, excepto que se administre dentro de los 15 minutos seguidos a su preparación.
Manipulación y eliminación: este medicamento debe ser manipulado y eliminado siguiendo procedimientos adecuados para drogas oncológicas.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. Nº

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGNUM®
DECITABINA 50 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿QUÉ ES SIGNUM® (DECITABINA) Y PARA QUE SE UTILIZA?

La decitabina es un medicamento indicado para el cáncer que interfiere con el crecimiento y distribución de las células cancerosas en el cuerpo.
La decitabina es usado para tratar los síndromes mielodisplásicos (ciertos tipos de cáncer en la sangre o en la médula ósea).

Si Ud. Tiene dudas sobre como ejerce su acción la decitabina o porqué razón esta medicina fue prescripta para Ud., consulte con su médico.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

SIGNUM® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos. Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente, aun si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.
La decitabina puede disminuir las células de la sangre que ayudan a su cuerpo a combatir infecciones y que ayudan a que su sangre coagule. Usted puede contraer una infección o sangrar más fácilmente. Llame a su médico si usted observa moretones, sangrados inusuales, o síntomas de infección como fiebre, escalofríos, dolor del cuerpo.

Ud. no debe recibir éste medicamento si:
- Es alérgico a la decitabina o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Está amamantando.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Consulte a su médico antes de empezar a usar SIGNUM® si tiene:
- Recuento bajo de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos,
- Una infección,
- Una enfermedad hepática,
- Un trastorno renal grave,
- Un trastorno cardíaco.

Si tiene dudas sobre alguna de las condiciones mencionadas, consulte a su médico antes de utilizar SIGNUM®.

Niños y adolescentes
SIGNUM® no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de SIGNUM® 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.

Pruebas o controles
Su médico podrá indicarle la realización de análisis de sangre antes y durante su tratamiento, para comprobar si:
- Tiene suficientes células sanguíneas, y
- El hígado y los riñones funcionan correctamente.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada o quiere quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No debe utilizar SIGNUM® si está embarazada porque puede dañar a su hijo. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con SIGNUM®.
- No puede amamantar a su hijo si está utilizando SIGNUM®, ya que se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad masculina y femenina. Anticoncepción
- Los hombres no deben engendrar un hijo mientras estén utilizando SIGNUM®. Para eso deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 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 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 de la administración de SIGNUM®. Por lo tanto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO
Su médico le prescribió SIGNUM® ya que Ud. padece una seria condición. La decitabina le puede ayudar a tratar esa condición.
SIGNUM® deberá ser diluido y administrado mediante una inyección intravenosa por un profesional del cuidado de la salud.
En la mayoría de los casos, una inyección de decitabina es administrada cada 8 horas durante 3 días. Este tratamiento de 3 días es generalmente repetido cada 6 semanas.
SIGNUM® también podrá administrarse mediante una aplicación diaria durante 5 días seguidos.
Recibirá SIGNUM® (según los esquemas citados párrafos arriba), seguido de 3 semanas sin fármaco. Esto se denomina un "ciclo de tratamiento" y se repetirá cada 4 semanas.
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.
Usted puede recibir otros medicamentos para prevenir las náuseas o los vómitos mientras esté recibiendo decitabina.
Su sangre puede necesitar ser examinada con frecuencia, al igual que la función de su riñón o hígado.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?
Llame a su médico para instrucciones si usted olvida una cita médica para su administración de decitabina.

¿Qué debo evitar mientras recibo decitabina?
Evite estar en contacto con personas enfermas o que tengan infecciones. Hable con su médico de inmediato si usted desarrolla síntomas de infección.
Evite actividades que pueden aumentar su riesgo de sangrado o heridas. Use cuidados extras para prevenir el sangrado mientras se afeita o se lava los dientes.
Esta medicina puede pasar a los fluidos corporales (incluyendo la orina, heces, vómito, semen, fluido vaginal). Durante al menos 48 horas después de recibir una dosis, evite que sus fluidos corporales entren en contacto con sus manos u otras superficies. Los pacientes o quienes los cuidan deben usar guantes de goma mientras limpien fluidos corporales, desechen la basura contaminada, laven ropa o cambien pañales. Lávese las manos antes y después de haberse quitado los guantes. Lave la ropa contaminada y la ropa de cama separada de las demás prendas.
Los fluidos corporales no deben ser manejados por una mujer que está embarazada o que pudiera quedar embarazada. Use condones durante la actividad sexual para evitar la exposición a los líquidos corporales.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

EFECTOS INDESEABLES

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.

Avise inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:
- Fiebre: puede ser un signo de una infección causada por niveles bajos de glóbulos blancos (muy frecuente).
- Dolor en el pecho o dificultad para respirar (con o sin fiebre o tos): pueden ser signos de una infección de los pulmones denominada "neumonía" (muy frecuente).
- Hemorragia: incluyendo sangre en las heces. Puede ser un signo de hemorragia en el estómago o el intestino (frecuente).
- Hemorragia dentro de la cabeza: sus síntomas pueden ser dificultad para moverse, para hablar o entender o para ver; dolor de cabeza intenso y repentino, convulsiones, entumecimiento o debilidad en cualquier parte del cuerpo (frecuente).
-Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea. Se pueden deber a una reacción alérgica (hipersensibilidad) (frecuente).

Otros efectos adversos de la decitabina son
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- infección urinaria
- hemorragia o formación de hematomas con mayor facilidad - pueden ser signos de una disminución del número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia)
- sensación de cansancio o palidez - pueden ser signos de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de cabeza
- hemorragia nasal
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- fiebre

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 rinorrea, dolor de los senos nasales
- llagas en la boca o la lengua

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)
- disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- placas rojas, elevadas y dolorosas en la piel, fiebre, aumento de los glóbulos blancos – pueden ser signos de dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet.

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

RECORDATORIO
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO
Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de polvo liofilizado para uso intravenoso. Contiene decitabina y debe diluirse en forma previa a la aplicación.
La preparación de la solución debe realizarse por personal entrenado.
Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en la administración de sustancias oncológicas.
Este medicamento es para un solo uso. La solución sobrante debe desecharse.

No empiece a usar un medicamento nuevo sin primero consultarle a su médico.

PRESENTACIÓN
SIGNUM® se presenta como polvo liofilizado para solución inyectable en cajas conteniendo un frasco ampolla con una única dosis de 50 mg de decitabina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15ºC y 30º C.

Solución reconstituida: la solución diluida debe prepararse usando soluciones de infusión frías (2°C-8°C) y conservarse a esa temperatura hasta un máximo de 7 horas, excepto que se administre dentro de los 15 minutos seguidos a su preparación.
Manipulación y eliminación: este medicamento debe ser manipulado y eliminado siguiendo procedimientos adecuados para drogas oncológicas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. Nº

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ETIQUETA

SIGNUM®
DECITABINA 50 mg

Polvo Liofilizado para inyectable
Conservar entre 15° C y 30° C

Venta Bajo Receta Archivada

**Diluir antes de usar y conservar el diluido según prospecto.*

Lote: Vencimiento:

Bioprofarma S.A – Terrada 1270 (C1416ARD) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ESTUCHE

SIGNUM®
DECITABINA 50 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.
Contenido por unidad de venta: 1 frasco ampolla.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:
***Decitabina*.....50 mg**
Fosfato monobásico de potasio.....68 mg
Hidróxido de sodio.....11,6 mg

Lote: Vencimiento:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº

BIOPROFARMA S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma.com

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040

PEREZ Marina
Director Técnico
Bioprofarma S.A.
30-64936404-0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 17 DE JULIO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 5119

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57482

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SIGNUM

Nombre Genérico (IFA/s): DECITABINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DECITABINA 50 mg

Excipiente (s)
FOSFATO MONOBASICO DE POTASIO 68 mg HIDROXIDO DE SODIO 11,6 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 50 MG DE DECITABINA.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CADA ENVASE CONTIENE UN FRASCO AMPOLLA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 7 HORAS

Forma de conservación: 2 ºC - 8 ºC

Otras condiciones de conservación: A MENOS QUE LA PREPARACIÓN SE UTILICE DENTRO DE LOS 15 MINUTOS SIGUIENTES DE RECONSTITUIDA, LA SOLUCIÓN DILUIDA DEBE SER PREPARADA UTILIZANDO INFUSIONES FRÍAS (2ºC A 8ºC). LA SOLUCIÓN DILUIDA ES ESTABLE QUÍMICA Y FÍSICAMENTE, SI SE ALMACENA A UNA TEMPERATURA ENTRE 2ºC Y 8ºC POR UN MÁXIMO DE 7 HORAS HASTA SU ADMINISTRACIÓN.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC08

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: SIGNUM® está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD), previamente tratados o vírgenes de terapia; SMD de novo o secundaria, en todos los subtipos, de la clasificación Francesa-Americana-Británica (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 por la clasificación de IPSS (Sistema Internacional de Puntuaciones de Pronósticos): intermedio -1; intermedio -2 y alto riesgo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA S.A.	5283/09	TERRADA 1270	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000436-13-1

Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-