



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-102468645-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-102468645-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIGNUM / DECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / DECITABINA 50 mg; aprobada por Certificado N° 57.482.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIGNUM / DECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA

INYECTABLE / DECITABINA 50 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-69453786-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-69453641-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-69453417-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-69453244-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.482, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-102468645-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.11.13 08:02:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.13 08:02:25 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETA

**SIGNUM®
DECITABINA 50 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable
Administración Intravenosa

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N° 57482.
Dir. Téc.: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102468645 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.15 10:58:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.15 10:58:23 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE

**SIGNUM®
DECITABINA 50 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable

Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: decitabina 50 mg. Excipientes: Fosfato monobásico de potasio, Hidróxido de sodio.

Lote:

Vencimiento:

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

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTENER ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 57.482

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102468645 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.15 10:58:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.15 10:58:09 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SIGNUM®

DECITABINA

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: Intravenosa

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 e inmunomodulador, análogos de pirimidina.

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.

El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recientemente diagnosticada de *novo* o secundaria, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La eficacia de decitabina no ha sido completamente demostrada en pacientes menores de 65 años.

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

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

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.

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos (PK) de la población de decitabina fueron agrupados a partir de varios estudios clínicos, que utilizaron el régimen de 5 días (20 mg/m² durante una hora durante cinco días, cada 4 semanas) y un solo estudio que utilizó el régimen de 3 días (15 mg/m² durante 3 horas, cada 8 horas por tres días cada 6 semanas) en pacientes con SMD y LMA. En el primer régimen, la PK de decitabina fue evaluada el quinto día del primer ciclo de tratamiento. La dosis total por ciclo fue de 100 mg/m². En el régimen de 3 días, la PK de decitabina fue evaluada después de la primera dosis de cada día de dosificación del primer ciclo de tratamiento. La dosis total fue de 135 mg/m².

Distribución

La farmacocinética de decitabina después de la administración intravenosa de una hora (régimen de 5 días) o de 3 horas (régimen de 3 días) se describió a través de un modelo lineal de dos compartimentos, caracterizado por la rápida eliminación de la droga del compartimento central y por una distribución relativamente lenta del compartimento periférico. Para un paciente típico (70 kg de peso /1,73 m² de superficie corporal) los parámetros de PK de decitabina se enumeran en la siguiente tabla.

Parámetro	Régimen de 5 días		Régimen de 3 días	
	Valor esperado	IC del 95%	Valor esperado	IC del 95%
C _{max} (ng /ml)	107	88,5 - 129	42,3	35,2 - 50,6
ABC _{cum} (ng.h/ml)	580	480 - 695	1161	972 - 1390
t _{1/2} (min)	68,2	54,2 - 79,6	67,5	53,6 - 78,8
Vd _{ss} (l)	116	84,1 - 153	49,6	34,9 - 65,5
CL (l/h)	298	249 - 359	201	168 - 241

ABC = área bajo la curva concentración plasmática - tiempo; CL = aclaramiento corporal total; C_{max} = concentración máxima observada; t_{1/2} = vida media de eliminación terminal; Vd_{ss} = volumen medio de distribución en estado estacionario.

Decitabina exhibe una PK lineal y después de la infusión intravenosa, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de la media hora. En base a un modelo de simulación, los parámetros de PK fueron independientes del tiempo (es decir, no cambio de ciclo a ciclo) y no se observó acumulación con este régimen de dosificación. La unión a la proteína plasmática de decitabina es insignificante (< 1%). El Vd_{ss} de decitabina es amplio en pacientes con cáncer lo que indica la distribución de la droga en los tejidos periféricos. No hay evidencia de dependencias de la edad, aclaramiento de creatinina, bilirrubina total o enfermedad.

Metabolismo

Intracelularmente, decitabina es activada mediante fosforilación secuencial a través de las actividades de fosfoquinasa dando lugar al trifosfato correspondiente, el cual es incorporado posteriormente por la ADN – polimerasa. En vista de los datos *in vitro* del metabolismo, los resultados de estudios de balance de masa en seres humanos indican que el sistema del citocromo P450 no está involucrado en el metabolismo de la decitabina. La ruta principal del metabolismo es probablemente a través de la desaminación por la citidina desaminasa en el hígado, riñón, epitelio intestinal y sangre. Los resultados del estudio de balance de masa en seres humanos mostraron que la decitabina inalterada en plasma representó aproximadamente el 2,4% de la radioactividad total en plasma. No se cree que los principales metabolitos circulantes sean farmacológicamente activos. La presencia de estos metabolitos en la orina junto con el elevado aclaramiento corporal total y la baja excreción urinaria de droga inalterada en orina (~ 4% de la dosis) indican que la decitabina se metaboliza en un grado apreciable *in vivo*. Además, los datos *in vitro* muestran que la decitabina es un sustrato pobre de la P-gp.

Eliminación

El aclaramiento plasmático medio luego de la administración intravenosa en sujetos con cáncer fue > 200 l/h con moderada variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación (CV) es aproximadamente 50%). La excreción de droga inalterada parece jugar un papel menor en la eliminación de la decitabina.

Los resultados del estudio de balance de masa con ¹⁴C–decitabina radioactiva en pacientes con cáncer mostraron que el 90% de la dosis administrada de decitabina (4% de droga inalterada) es excretada en la orina.

Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de decitabina. La información sobre las poblaciones especiales se obtuvo de los datos farmacocinéticos de los 4 estudios mencionados anteriormente.

Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la PK de decitabina no es dependiente de la edad (rango estudiado 40 a 87 años; promedio 70 años).

Insuficiencia hepática

La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia hepática. Los resultados provenientes del estudio del balance de masas en seres humanos y los experimentos *in vitro* mencionados anteriormente indicaron que es poco probable que las enzimas CYP estén involucradas en el metabolismo de la decitabina. Además, los datos limitados de los análisis del PK poblacionales no indicaron dependencias

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

significativas del parámetro de PK sobre la concentración de bilirrubina total a pesar del amplio rango de niveles totales de bilirrubina. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina se vea afectada en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

La PK de decitabina no ha sido formalmente estudiada en pacientes con insuficiencia renal. Los análisis de PK poblacionales sobre los datos limitados de decitabina no indicaron dependencia significativa del parámetro de PK sobre el aclaramiento de creatinina normalizado, un indicador de la función renal. Por lo tanto, es poco probable que la exposición a decitabina este afectada en pacientes con función renal deteriorada.

Otras poblaciones

Género

Los análisis de PK poblacionales de decitabina no mostraron ninguna diferencia clínicamente relevante entre hombres y mujeres.

Raza

La mayoría de los pacientes estudiados fueron caucásicos. Sin embargo, los análisis de PK poblacionales de decitabina indicaron que la raza no tuvo efecto aparente sobre la exposición a decitabina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

SIGNUM® debe ser administrado bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Existen dos regímenes recomendados para la administración de **SIGNUM®**. Un régimen de dosificación de 5 días para el tratamiento de LMA y un régimen de dosificación de 3 o 5 días para el tratamiento del SMD. 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. En un estudio en fase III con pacientes con LMA, la mediana de tiempo hasta la respuesta (remisión completa (RC) o RC con recuperación plaquetaria incompleta (RCp)) fue de 4,3 meses. En el SMD, la mediana de tiempo hasta la respuesta (RC + RP (respuesta parcial)) en los estudios en fase II con un régimen de dosificación de 5 días, fue de 3,5 ciclos. En otro estudio, fase III, con un régimen de dosificación de 3 días, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 3 ciclos de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre y cuando el paciente siga beneficiándose o presente enfermedad estable, es decir, ausencia de progresión visible.

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 niveles previos al tratamiento o si ocurre una progresión de la enfermedad (recuento de blastos periféricos en aumento o recuento de blastos en medula ósea empeorando), se puede considerar

al paciente como no respondedor y se deberán considerar otras opciones terapéuticas alternativas a **SIGNUM®**.

No se recomienda de manera rutinaria medicación previa para la prevención de náuseas y vómitos, pero se puede administrar en caso de ser necesario.

Régimen de tratamiento para leucemia mieloide aguda

En un ciclo de terapia, **SIGNUM®** es administrado en una dosis de 20 mg/m² de superficie corporal por infusión intravenosa durante 1 hora, repitiendo diariamente por 5 días consecutivos (es decir, un total de 5 dosis pro ciclo de tratamiento). La dosis diaria total no debe exceder 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder 100 mg/m². El ciclo debe ser repetido cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente y la toxicidad observada. Si se omite una dosis, el tratamiento debe reanudarse lo antes posible. Es posible utilizar este régimen en pacientes ambulatorios.

Régimen de tratamiento para los síndromes mielodisplásicos.

Régimen de tratamiento de tres días de dosificación en SMD. La dosis recomendada de **SIGNUM®** es de 15 mg/m² en infusión intravenosa continua de tres horas, repetida cada 8 horas durante 3 días (es decir, un total de 9 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo se debe repetir cada 6 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe exceder los 45 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m². Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

Régimen de tratamiento de 5 días de dosificación en SMD

SIGNUM® debe ser administrado en una dosis de 20 mg/m² por infusión intravenosa en una hora, durante 5 días (es decir, un total de 5 dosis por ciclo de tratamiento). Este ciclo debe repetirse cada 4 semanas dependiendo de la respuesta clínica del paciente observando la toxicidad. La dosis total diaria no debe exceder los 20 mg/m² y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m². Si se saltea una dosis el tratamiento debe reanudarse lo antes posible.

Este régimen es apropiado para ser llevado de manera ambulatoria.

Tratamiento de la mielosupresión y complicaciones asociadas

La mielosupresión y los eventos adversos relacionados con la mielosupresión (trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril) son comunes tanto en pacientes tratados como no tratados con LMA y SMD. Las complicaciones de mielosupresión incluyeron infecciones y hemorragia. El tratamiento puede modificarse en pacientes que experimenten mielosupresión y complicaciones asociadas como se describe a continuación:

En LMA

El tratamiento puede ser retrasado a juicio del médico tratante si el paciente experimente complicaciones asociadas con mielosupresión tales como las descritas a continuación:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5$ °C y recuento absoluto de neutrófilos < 1000 / μ l)
- Infección viral activa, bacteriana o viral (es decir, que requieren agentes anti-infecciosos intravenosos o cuidados de apoyo extensivo)
- Hemorragia (gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar con plaquetas < 25.000 / μ l o cualquier hemorragia del sistema nervioso central).

El tratamiento con **SIGNUM®** puede ser reanudado una vez que estas condiciones hayan mejorado o hayan sido estabilizadas con el tratamiento adecuado (terapia anti-infecciosa, transfusiones o factores de crecimiento). No se recomienda disminuir la dosis.

En SMD

Régimen de dosificación de 5 días

No se recomienda la disminución de la dosis en este escenario clínico para optimizar el beneficio para el paciente, la dosis debe retrasarse de la siguiente manera:

- Modificaciones del régimen de dosis en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos de tratamiento, son frecuentes las citopenias de grado 3 y 4 y pueden no representar progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos < 1000 / μ l), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento. Puede administrarse profilaxis antimicrobiana concomitante, según los lineamientos institucionales, hasta la recuperación de los granulocitos por encima de 500 / μ l. Los médicos clínicos también deben considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o tratamiento de infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas < 25.000 / μ l), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento con la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

- Modificaciones en el régimen de dosis después del ciclo 3.

Se deberá retrasar la dosis en caso de que se considere que las siguientes toxicidades están, al menos, posiblemente relacionadas con el tratamiento:

- Complicaciones asociadas con mielosupresión grave (infecciones no resueltas con una terapia anti - infecciosa adecuada, hemorragia no resuelta con un tratamiento adecuado).
- Mielosupresión prolongada definida como una médula hipocelular (5% o menos de celularidad) sin evidencia de progresión de la

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

enfermedad durante 6 semanas o más después del inicio de un curso de terapia.

Si la recuperación (recuento absoluto de neutrófilos $> 1000 /\mu\text{l}$ y plaquetas $> 50.000 /\mu\text{l}$) requiere más de 8 semanas, el paciente debe discontinuar el tratamiento con el medicamento y debe ser evaluado por progresión de la enfermedad (mediante aspiración de médula ósea) dentro de 7 días después de finalizadas las 8 semanas. Para los pacientes que han sido tratados durante al menos de 6 ciclos y que continúan obteniendo beneficios de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de 8 semanas en ausencia de progresión a discreción del médico tratante.

Régimen de dosificación de 3 días

- Modificaciones en el régimen de dosis en los primeros 3 ciclos

Durante los primeros ciclos del tratamiento, las citopenias de grado 3 y 4 son frecuentes y pueden no representar progresión del SMD. Las citopenias previas al tratamiento pueden no mejorar hasta después del ciclo 3.

Durante los primeros 3 ciclos, para optimizar el beneficio del paciente en el marco de neutropenia moderada (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000 /\mu\text{l}$), deben hacer todos los intentos para mantener el tratamiento con la dosis completa en el intervalo del ciclo de tratamiento estándar. Puede administrarse profilaxis antibacteriana concomitante, según los lineamientos institucionales, hasta la recuperación de los granulocitos hasta por encima de $500 /\mu\text{l}$. Los médicos clínicos deben también considerar la necesidad de la administración temprana de factores de crecimiento durante este tiempo para la prevención o el tratamiento de las infecciones en pacientes con SMD.

De manera similar, para optimizar el beneficio para el paciente en el escenario de trombocitopenia moderada (recuento de plaquetas $< 25.000 /\mu\text{l}$), deben hacerse todos los intentos para mantener el tratamiento con dosis completa en el intervalo estándar del ciclo de tratamiento con la administración concomitante de transfusiones de plaquetas en caso de eventos hemorrágicos.

- Modificaciones de la dosis después del ciclo 3

Si la recuperación hematológica (recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/\mu\text{l}$ y plaquetas $> 50.000/\mu\text{l}$) de un ciclo de tratamiento previo con decitabina, con citopenia (s) persistente considerada relacionada con la administración del medicamento, requiere más de 6 semanas, luego el siguiente ciclo de terapia con **SIGNUM®** debe retrasarse y disminuir la dosis mediante el siguiente algoritmo. Todas las reducciones de dosis que se realicen deben permanecer en vigor mientras dure la quimioterapia; no debe haber escalamiento de dosis.

Recuperación que requiere más de 6 semanas, pero menos de 8 semanas: Se debe retrasar la administración de **SIGNUM®** hasta dos semanas y se debe disminuir la dosis a 11 mg/m^2 cada 8 horas ($33 \text{ mg/m}^2/\text{día}$; $99 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$) al reiniciar la terapia.

Recuperación que requiere más de 8 semanas, pero menos de 10 semanas: Se debe retrasar la administración de **SIGNUM®** dos semanas más y la dosis debe ser disminuida a 11 mg/m² cada 8 horas (33 mg/ m²/día, 99 mg/m²/ciclo) al iniciar la terapia, luego se debe mantener en los ciclos subsiguientes, según sea clínicamente indicado.

Recuperación que requiere más de 10 semanas: se debe discontinuar el tratamiento del paciente con el medicamento y evaluar la progresión de la enfermedad (mediante aspiraciones de médula ósea) dentro de los 7 días a la finalización de las 10 semanas. Sin embargo, en pacientes que han sido tratados durante al menos 6 ciclos, y que continúan recibiendo beneficios de la terapia, se puede permitir una demora prolongada más allá de 10 semanas, en ausencia de progresión, a discreción del médico tratante.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha evaluado la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de empeoramiento de la función hepática, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, los datos de estudios clínicos que incluyeron pacientes con insuficiencia leve – moderada no indicaron necesidad de ajuste de dosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de estos estudios.

Instrucciones para la administración intravenosa

SIGNUM® se administra a través de infusión intravenosa. No se requiere un catéter venoso central.

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. Se debe evitar el contacto de la piel con la solución y deben utilizarse guantes protectores.

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% o solución inyectable de dextrosa al 5%, obteniéndose una concentración final de la droga entre

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

0,15 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.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **SIGNUM®** no se debe infundir a través del mismo acceso /línea intravenosa con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

La mielosupresión y sus complicaciones, incluidas las infecciones y hemorragias que se presentan en pacientes con SMD o LMA, pueden empeorar con el tratamiento con decitabina. La mielosupresión causada por decitabina es reversible. Se deben realizar regularmente recuentos completos de sangre y plaquetas según sea clínicamente indicado y previo a cada ciclo de tratamiento. En presencia de mielosupresión o sus complicaciones, se puede interrumpir el tratamiento con **SIGNUM®**, disminuir la dosis o instaurar medidas de apoyo.

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.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido el uso de decitabina en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución durante la administración de **SIGNUM®** en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes que desarrollan signos o síntomas de insuficiencia hepática y deben ser monitoreados de cerca.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado el uso de decitabina en pacientes con insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución durante la administración de **SIGNUM®** a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml /min) y estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

Cardiopatía

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave o cardiopatía clínicamente inestable fueron excluidos de los estudios clínicos y, por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de decitabina en estos pacientes.

Durante la pos comercialización se han notificado casos de miocardiopatía con descompensación cardíaca, en algunos casos reversibles tras la suspensión del tratamiento, la disminución 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.

Interacciones

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con decitabina. Existe el potencial de una interacción medicamentosa con otros agentes que también son activados por fosforilación secuencial (a través de las actividades intracelulares de la fosfoquinasa) y/o metabolizados por enzimas implicadas en el inactivación de la decitabina (por ejemplo, citidina deaminasa). Por lo tanto, se debe tener precaución si estos medicamentos se combinan con **SIGNUM®**.

Impacto sobre decitabina de medicamentos co-administrados

No se espera que se produzcan interacciones medicamentosas metabólicas mediada por CYP450 debido a que el metabolismo de decitabina no está mediado por este sistema, sino por la desaminación oxidativa. El desplazamiento de decitabina de su unión a proteínas plasmáticas por medicamentos co-administrados es poco probable dado que la unión a las proteínas plasmática *in vitro* de decitabina es insignificante (<1%). Los datos *in-vitro* han indicado que decitabina es un sustrato pobre de la glicoproteína P (P-gp) y, por lo tanto, no es propensa a interactuar con inhibidores de la P-gp.

Impacto de decitabina sobre medicamentos co-administrados

Debido a la baja unión a proteínas plasmática *in vitro* (< 1%), es poco probable que decitabina desplace los medicamentos co-administrados de su unión a las proteínas plasmáticas. Los estudios *in vitro* muestran que la decitabina no inhibe ni induce las enzimas CYP 450 hasta más de 20 veces la concentración plasmática terapéutica máxima observada (C_{max}). Por lo tanto no se prevén interacciones medicamentosas metabólicas mediadas por CYP y es poco probable que interactúen con los agentes metabolizados a través de estas vías. Se ha demostrado que decitabina es un inhibidor

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

débil del transporte mediado por P-pg *in vitro* y, por lo tanto, no se espera que afecte a los medicamentos co-administrados cuyo transporte esta mediado por la P-gp.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones en la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis 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 evidencia suficiente de que decitabina tiene potencial genotóxico. Los datos obtenidos de la bibliografía también indican que decitabina tiene efectos adversos sobre todos los aspectos del ciclo reproductor, incluyendo efectos sobre la médula ósea, que fue reversible al suspender el tratamiento. Se observó también toxicidad gastrointestinal 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 reproductiva no fueron afectados cuando ratas neonatales /jóvenes fueron tratadas con niveles de dosis que indujeron lo mielosupresión.

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial fértil que empleen métodos anticonceptivos eficaces y eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **SIGNUM®**. Se desconoce el período después del tratamiento con **SIGNUM®** donde es seguro quedar embarazada. No existen datos adecuados sobre el uso de decitabina en mujeres embarazadas. Los estudios han demostrado que es teratogénico en ratas y ratones. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. En base a los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, **SIGNUM®** no debe usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada sobre el peligro potencial para el feto.

Uso en hombres

Se debe comunicar a los hombres que no procreen mientras estén en tratamiento con decitabina y durante tres meses después de finalizado el mismo.

Fertilidad

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que busquen asesoramiento respecto a la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento con **SIGNUM®**. Debido a la posibilidad de infertilidad como consecuencia del tratamiento con decitabina, se debe aconsejar a los hombres que busquen asesoramiento sobre la conservación de esperma antes de cualquier tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la decitabina o sus metabolitos son excretados por la leche materna. **SIGNUM®** está contraindicado durante la lactancia; por lo tanto, si se necesita tratamiento con **SIGNUM®**, se debe interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No hay estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinarias con decitabina. Se les debe informar a los pacientes que pueden experimentar efectos indeseables, tales como anemia, durante el tratamiento. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir un automóvil u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de estudios clínicos

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de decitabina con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con decitabina no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de estudios clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser directamente comparados con los índices en los estudios clínicos de otros medicamentos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

La reacción adversa más importante y que ocurre con mayor frecuencia en el régimen de 5 y 3 días, es la mielosupresión y los efectos que ocurren como consecuencia de la misma.

La seguridad de decitabina fue evaluada en 682pacientes en los ensayos clínicos de LMA y SMD. En estos estudios, decitabina, se administró con el régimen de dosificación de 5 o 3 días. Las reacciones adversas reportadas durante estos estudios clínicos se resumen a continuación. Las reacciones adversas se enumeran por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según: muy frecuente ($\geq 1 / 10$), frecuente ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$) y poco frecuente ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$).

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

Reacciones adversas identificadas con decitabina

Clase de sistema u órgano	Frecuencia todos los grados	Reacción adversa	Frecuencia (%)	
			Todos los grados ^a	Grado 3 / 4 ^a
Infecciones e	Muy frecuente	Neumonía *	24	20

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

infestaciones		Infección del tracto urinario*	15	7
		Otras infecciones (todas las infecciones virales, bacterianas, micóticas) *, b, c, d	63	39
	Frecuentes	Shock séptico*	6	4
		Sepsis*	9	8
		Sinusitis	3	1
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Muy frecuente	Neutropenia febril *	34	32
		Neutropenia *	32	30
		Trombocitopenia e *	41	38
		Anemia	38	31
		Leucopenia	20	18
Frecuente	Pancitopenia *	< 1	< 1	
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica f	1	< 1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	16	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiper glucemia	13	3
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Miocardopatía	< 1	< 1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	31	2
		Vómitos	18	1
		Náusea	33	< 1
	Frecuente	Estomatitis	7	1
	No conocida	Enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, tiflitis*	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuente	Epistaxis	14	2
	No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatosis neutrofílica febril aguda (Sme. de Sweet)	< 1	NP
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Función hepática alterada	11	3
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia g	5	< 1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fiebre	48	9

- Peor grado según los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del NCI.
- Se excluye neumonía, infección del tracto urinario, sepsis, shock séptico y sinusitis.
- Las infecciones restantes notificadas con mayor frecuencia en el ensayo clínico fueron: herpes oral, candidiasis oral, faringitis, infección de las vías respiratorias superiores, celulitis, bronquitis, nasofaringitis.
- Se incluye enterocolitis infecciosa.
- 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 eventos con un resultado fatal.
NP = no procede

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más frecuentemente reportadas relacionadas con el tratamiento con decitabina incluyeron neutropenia febril, trombocitopenia, neutropenia, anemia y leucopenia.

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. Los tratamientos de apoyo comprenden la administración de antibióticos profilácticos y/o apoyo con factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) para neutropenia y transfusiones para anemia o trombocitopenia, de acuerdo con las directrices del centro. Para consultar las situaciones en las que debe retrasarse la administración de decitabina, ver "Posología y modo de administración".

Reacciones adversas infecciones e infestaciones

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

Trastornos gastrointestinales

Se han 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 fatal.

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.

Datos posteriores a la comercialización

No se identificaron reacciones adversas adicionales en el análisis de la base de datos de seguridad posteriores a la comercialización.

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

SOBREDOSIS

No existe experiencia directa de sobredosis en humanos. No hay antídoto conocido para la sobredosis de decitabina. Sin embargo, los datos de la literatura publicada, procedentes de los primeros estudios clínicos a dosis 20 veces superiores a las dosis terapéuticas actuales reportaron un aumento de la mielosupresión incluyendo trombocitopenia y neutropenia prolongadas. Es probable que la toxicidad se manifieste en forma de exacerbaciones de las reacciones adversas, principalmente la mielosupresión.

El tratamiento para la sobredosis deben ser medidas de apoyo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: 0800-333-0160
(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.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de

ANMAT

0800-333-1234

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.482

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

Fecha de última revisión:
Código:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102468645 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.15 10:57:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.15 10:57:53 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SIGNUM®

DECITABINA

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa (IV)

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 (que son alteraciones en la sangre y médula ósea que pueden ser factores de riesgo para desarrollar leucemia) y la leucemia mieloide aguda (un tipo de cáncer que afecta a las células sanguíneas).

Si Ud. tiene dudas sobre como ejerce su acción la decitabina o porqué razón esta medicina fue prescrita 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:

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

- Es alérgico a la decitabina o a cualquiera de los componentes del medicamento.

- Está amamantando.

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.

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.

EFFECTOS 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.

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

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) pulmones inflados (enfermedad pulmonar intersticial) o miocardiopatía (enfermedad del músculo cardíaco (corazón) [poco frecuente] que se puede acompañar de hinchazón de tobillos, manos, piernas y pies.
- 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
- otra infección en cualquier parte del cuerpo, causada por bacterias, virus u hongos
- hemorragia o formación de hematomas con mayor facilidad - pueden ser signos de una disminución del número de plaquetas de la sangre (trombocitopenia)
- sensación de cansancio o palidez - pueden ser signos de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- nivel alto de azúcar en sangre
- dolor de cabeza
- hemorragia nasal
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- fiebre
- función hepática alterada

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- infección de la sangre provocada por bacterias - puede ser un signo de un nivel bajo de glóbulos blancos
- dolor de nariz, rinorrea, dolor de los senos nasales
- llagas en la boca o la lengua
- aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre

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

- disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia)
- enfermedad del músculo cardíaco (corazón)

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

- 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.

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

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

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

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescrito 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 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.

IF-2020-67120052-APN-DGA#ANMAT

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200
e-mail: farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: Tel: 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: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.482

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

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

Fecha última revisión:
Código:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102468645 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.15 10:57:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.15 10:57:29 -03:00