

# Signum® Decitabina

## Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

<b>Decitabina</b>	<b>50 mg</b>
Fosfato monobásico de potasio	68 mg
Hidróxido de sodio	11,6 mg

### ACCIÓN 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. PROPIEDADES

#### 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.

#### 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<sup>2</sup> en una infusión intravenosa de una hora (opción 2). Catorce pacientes fueron tratados con 15 mg/m<sup>2</sup> 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	C <sub>max</sub> (ng/ml)	ABC <sub>0-12h</sub> (ng·h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (l/h/m <sup>2</sup> )	ABC <sub>acumulativa</sub> (ng·h/ml)**
15 mg/m <sup>2</sup> en una 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 <sup>2</sup> en una infusión diaria de 1 hr. 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<sub>max</sub>: concentración máxima observada.

T<sub>1/2</sub>: 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.

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 debe solicitar análisis de la función hepática y renal.

#### Régimen de tratamiento - Opción 1

La dosis recomendada de **Signum®** es de 15 mg/m<sup>2</sup> 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 antieméticos estándar.

La dosis total diaria no debe exceder los 45 mg/m<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 135 mg/m<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> y la dosis total por ciclo de tratamiento no debe exceder los 100 mg/m<sup>2</sup>. 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  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  y el de plaquetas  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ , luego de una aplicación de decitabina, el intervalo interdosís 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 administración de **Signum®** debe retrasarse por dos semanas y la dosis disminuirse, en forma temporaria, a 11 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas (33 mg/m<sup>2</sup>/día, 99 mg/m<sup>2</sup>/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 ausencia de progresión, la administración de **Signum®** puede ser postergada por dos semanas más y disminuirse a 11 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas (33 mg/m<sup>2</sup>/día; 99 mg/m<sup>2</sup>/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.

#### 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  $\geq 2$  mg/dl.

. GPT, bilirrubina total  $\geq 2$  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 reconstituido 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 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 primer y segundo curso de tratamiento y no necesariamente indican 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 él mismo, recomendando el uso de métodos efectivos de contracepción.

### Interacciones medicamentosas

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 P450.

Los estudios sobre el metabolismo de la decitabina, *in vitro*, sugieren que esta droga no es un sustrato de la citocromo P450 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.

## CARCINOGENÉISIS. 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 rearrreglos cromosómicos en larvas de la mosca de fruta.

Los efectos de la decitabina en el desarrollo postnatal y la capacidad reproductiva se evaluaron en ratas administradas con una dosis única de decitabina (3 mg/m<sup>2</sup>) por vía intraperitoneal (aproximadamente el 7% de las dosis clínica recomendada) en el 10<sup>o</sup> 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<sup>2</sup> (aproximadamente 0,3 a 1% de la dosis clínica recomendada) tres veces por semana durante 7 semanas, la decitabina, no afectó la supervivencia, la ganancia de peso o medidas hematológicas (hemoglobina y recuento de glóbulos blancos). En la dosis  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> y una disminución del peso fetal en ambas dosis. La dosis de 3 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> cuando esta fue administrada en el décimo día de gestación. En todas las dosis, se observó, un aumento en la incidencia de anomalías en las vértebras y costillas e inducción de exoftalmia, exencefalia y paladar hendido (dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>). Con dosis mayores de 3,6 mg/m<sup>2</sup> se comunicó un aumento en la incidencia de defectos en los dedos anteriores. Con la dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> 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 para 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 decitabina en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar con la droga o con la lactancia, 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  $\geq 2,0$  mg/dl, transaminasas mayores a 2 veces el valor normal, o bilirrubina sérica  $\geq 1,5$  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 más comunes fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga, pirexia, náuseas, tos, petequias, constipación, diarrea e hiperglucemia.

Reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$ ) en los estudios clínicos en fase III con decitabina.

. **Discontinúación:** trombocitopenia, neutropenia, neumonía, infección por el complejo *Mycobacterium avium*, paro cardiopulmonar, 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.

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<sup>2</sup> 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 (%)
<b>Desórdenes de la sangre y sistema linfático</b>		
Neutropenia	75 (90)	58 (72)
Trombocitopenia	74 (89)	64 (79)
Anemia $\blacklozenge$	68 (82)	60 (74)
Neutropenia febril	24 (29)	5 (6)
Leucopenia $\blacklozenge$	23 (28)	11 (14)
Linfoadenopatía	10 (12)	6 (7)
Trombocitemia	4 (5)	1 (1)
<b>Desórdenes cardíacos</b>		
Edema pulmonar $\blacklozenge$	5 (6)	0
<b>Desórdenes visuales</b>		
Visión borrosa	5 (6)	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		
Náuseas	35 (42)	13 (16)
Constipación	29 (35)	11 (14)
Diarrea $\blacklozenge$	28 (34)	13 (16)
Vómitos $\blacklozenge$	21 (25)	7 (9)
Dolor abdominal $\blacklozenge$	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)
<b>Desórdenes del tejido blando oral <math>\blacklozenge</math></b>		
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)
Edema ♦	15 (18)	5 (6)
Dolor ♦	11 (13)	5 (6)
Letargia	10 (12)	3 (4)
Sensibilidad ♦	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)
Crepitantes ♦	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)
---------------------	---------	-------

#### Infecciones e infecciones

Neumonía ♦	18 (22)	11 (14)
Celulitis	10 (12)	6 (7)
Infección por <i>Cándida</i> ♦	8 (10)	1 (1)
Infección relacionada con el catéter	7 (8)	0
Infección del tracto urinario ♦	6 (7)	1 (1)
Infección por <i>Staphylococcus</i>	6 (7)	0
Candidiasis oral	5 (6)	2 (2)
Sinusitis ♦	4 (5)	2 (2)
Bacteriemia	4 (5)	0

#### Complicaciones por el procedimiento, injuria o envenenamiento

Reacción transfusional	6 (7)	3 (4)
Abrasión ♦	4 (5)	1 (1)

#### Investigaciones

Soplo cardíaco ♦	13 (16)	9 (11)
Aumento de la fosfatasa alcalina ♦	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 ♦	27 (33)	16 (20)
Hipoalbuminemia	20 (24)	14 (17)
Hipomagnesemia	20 (24)	6 (7)
Hipocalcemia	18 (22)	10 (12)
Hiponatremia	16 (19)	13 (16)
Disminución del apetito ♦	13 (16)	12 (15)
Anorexia	13 (16)	8 (10)
Hipercalemia	11 (13)	3 (4)
Deshidratación	5 (6)	4 (5)

#### Desórdenes musculoesqueléticos 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 musculoesquelético	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, torácicos 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 ♦	16 (19)	7 (9)
Eritema	12 (14)	5 (6)
Lesiones en la piel ♦	9 (11)	3 (4)
Prurito	9 (11)	2 (2)

Alopecia	7 (8)	1 (1)
Urticaria ♦	5 (6)	1 (1)
Edema facial	5 (6)	0

#### Desórdenes vasculares

Petequias	32 (39)	13 (16)
Palidez	19 (23)	10 (12)
Hipotensión ♦	5 (6)	4 (5)
Hematoma ♦	4 (5)	3 (4)

♦ Sin otras especificaciones

En los ensayos clínicos donde se utilizó decitabina en una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> 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 la mielosupresión (anemia, neutropenia y trombocitopenia) que fueron considerados al menos posible-mente 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)
Panцитopenia	5 (5)
Trombocitemia	5 (5)
Trombocitopenia	27 (27)

#### Desórdenes cardíacos

Falla cardíaca 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)
Bacteriemia por <i>Staphylococcus</i>	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)
Hipocalcemia	12 (12)
Hipomagnesemia	5 (5)

#### Desórdenes musculoesqueléticos 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 musculoesquelético	5 (5)
Mialgia	9 (9)
Dolor en las extremidades	18 (18)

#### Desórdenes en el sistema nervioso

Vértigo	21 (21)
Cefalea	23 (23)

<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Ansiedad	9 (9)
Estado confusional	8 (8)
Depresión	9 (9)
Insomnio	14 (14)
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	
Tos	27 (27)
Disnea	29 (29)
Epistaxis	13 (13)
Dolor faringolaríngeo	8 (8)
Derrame pleural	5 (5)
Congestión sinusoidal	5 (5)
<b>Desórdenes en el tejido subcutáneo y piel</b>	
Piel seca	8 (8)
Equimosis	9 (9)
Eritema	5 (5)
Sudores nocturnos	5 (5)
Petequias	12 (12)
Prurito	9 (9)
Erupción	11 (11)
Lesión en la piel	5 (5)
<b>Desórdenes vasculares</b>	
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<sup>2</sup> 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%). El 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. Ocho pacientes tuvieron efectos fatales debido a infecciones y/o sangrado (siete de los 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 significativas 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 cardíacos:** infarto de miocardio, paro cardiopulmonar, 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 post procedimiento, hemorragia post procedimiento.
- . **Desórdenes del sistema nervioso:** hemorragia intracraneal.
- . **Desórdenes psiquiátricos:** cambios en el estado mental.
- . **Desórdenes renales y urinarios:** falla renal, hemorragia uretral.
- . **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.

#### Reportes postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se comunicaron durante el uso de decitabina durante la fase de farmacovigilancia. Habida cuenta de 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).

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

#### PRESENTACIÓN

**Signum® 50 mg:** envases con 1 frasco ampolla de 50 mg de decitabina.

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar 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.

#### 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.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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.

**Dirección Técnica:** Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, C. A. de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:57482.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 5119/14.

**Código:** 440PRA

**Fecha de última revisión:** Junio 2019



**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

**www.bioprofarma-bago.com.ar**

**farmacovigilancia@bioprofarma.com**