



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 2448

24 ABR 2014

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001972-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MATURUS / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.356.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2448**

Que a fojas 136 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MATURUS / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 100 mg, aprobada por Certificado Nº 57.356 y Disposición Nº 0785/14, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 36 (rótulos), 37 a 84 (prospectos) y 85 a 105 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0785/14 los rótulos autorizados por las fojas 34, los prospectos autorizados por las fojas 37 a 52 y la información para el paciente autorizada por las fojas 85 a 91, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2448

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.356 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001972-14-4

DISPOSICIÓN N° 2448

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2448** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.356 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MATURUS / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0785/14.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0001-000217-13-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0785/14.-	Rótulos de fs. 34 a 36, prospectos de fs. 37 a 84, e información para el paciente de fs. 85 a 105, corresponde desglosar de fs. 34, 37 a 52 y 85 a 91.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOPROFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.356 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{24 ABR 2014}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001972-14-4

DISPOSICIÓN N°

C

nc

2448

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ESTUCHE

**MATURUS®
AZACITIDINA 100 mg**

**Polvo Liofilizado para Inyección
Para administración subcutánea e intravenosa**

Industria Argentina

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

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina.....100 mg
Manitol.....100 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 N°

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



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

PROYECTO DE PROSPECTO

MATURUS® AZACITIDINA 100 mg

Polvo Liofilizado para Inyección Para administración subcutánea e intravenosa

Industria Argentina.
Venta bajo receta archivada.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina.....100 mg
Manitol.....100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC07.

INDICACIONES

Síndrome mielodisplásico (SMD)


MATURUS® está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de SMD, según la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con excesos de blastos (AREB), anemia refractaria con excesos de blastos en transformación (AREB-T), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos, provocando la hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea.

La concentración de la azacitidina que se requiere para la máxima inhibición de la metilación del ADN *in vitro*, no causa una supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para la diferenciación y la proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina causan la muerte de las células de división rápida, incluso las células cancerosas que no responden a los mecanismos


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bio Profarma S.A.
Maximiliano P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

de control. Las células que no están proliferando son relativamente insensibles a la azacitidina.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de azacitidina fueron estudiados en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico luego de la administración de una sola dosis de 75 mg/m² subcutánea (SC) o intravenosa (IV). La azacitidina se absorbe rápidamente luego de la administración SC, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml, luego de 0,5 horas. La biodisponibilidad relativa de azacitidina SC / IV fue de aproximadamente 89%, basándose en el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática. El volumen medio de distribución luego de una dosis IV fue de 76 ± 26 l. El aclaramiento medio aparente fue de 167 ± 49 l/hora y la vida media luego de la administración SC fue de 41 ± 8 minutos.

Los estudios publicados indican que la excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y sus metabolitos. Luego de la administración IV de ¹⁴C-azacitidina a cinco pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. La excreción fecal fue menor al 1% de la dosis radioactiva administrada eliminándose en un período de tres días. La excreción media de la radioactividad en la orina luego de una administración SC de ¹⁴C-azacitidina fue del 50%. La vida media de eliminación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar luego de la administración SC e IV, de aproximadamente 4 horas.

Poblaciones especiales

No se estudiaron los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, edad o raza sobre los parámetros farmacocinéticos de azacitidina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN


Primer ciclo de tratamiento


La dosis inicial recomendada de **MATURUS®** para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos de laboratorio iniciales, es de 75 mg/m² en forma SC o IV, durante 7 días. Los pacientes deben ser premedicados para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis puede ser aumentada a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos luego de dos ciclos de tratamiento y si no se produjeron otros signos de toxicidad distintos que náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes sean tratados por lo menos durante 4 a 6 ciclos de terapia. Sin embargo, para observarse respuesta completa o parcial, se pueden requerir ciclos adicionales de tratamiento. La terapia puede continuar siempre que el paciente continúe beneficiándose.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente, y si es necesario retrasar o reducir la dosis según se describe a continuación:


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

Ajuste de dosis basándose en los valores hematológicos

Para aquellos pacientes con valores basales (al inicio del tratamiento) de glóbulos blancos $\geq 3,0 \times 10^9/l$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/l$, se recomienda un ajuste de la dosis como se observa en la siguiente tabla, basándose en el recuento (nadir) en cualquier ciclo de terapia:

Recuentos Nadir		% de la dosis en el próximo ciclo
RAN ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
< 0,5	< 25,0	50 %
0,5 - 1,5	25,0 - 50,0	67 %
> 1,5	> 50,0	100 %

Para aquellos pacientes, con recuentos basales de glóbulos blancos $< 3,0 \times 10^9/l$, RAN $< 1,5 \times 10^9/l$, o plaquetas $< 75,0 \times 10^9/l$, el ajuste de la dosis debe basarse en los nadires y la celularidad de la biopsia de la médula ósea en el momento del nadir, según se indica a continuación, a menos que exista una clara mejoría en la diferenciación (que el porcentaje de granulocitos maduros sea mayor y el RAN también sea mayor que al comienzo del ciclo), al inicio del próximo ciclo, y en este caso la dosis del tratamiento deberá continuar.

% de disminución de nadir de glóbulos blancos o plaquetas en relación con los valores basales	Médula Ósea. Celularidad de la biopsia al tiempo del Nadir (%)		
	30 - 60	15 - 30	< 15
	% dosis en el próximo ciclo		
50 - 75	100	50	33
> 75	75	50	33

Si se observan valores bajos del nadir, definido en la tabla superior, el próximo ciclo de terapia debe ser administrado a los 28 días luego del comienzo del ciclo precedente, siempre y cuando los valores de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas sea $> 25\%$ por encima del nadir y aumentando los valores. Si llegado el día 28 no se observa un incremento $> 25\%$ por encima de las cifras mínimas, se deben realizar nuevos recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento $> 25\%$ para el día 42, el paciente debe ser tratado con el 50% de la dosis planeada.

Ajuste de dosis basándose en la función renal y electrolitos séricos

De observarse disminuciones, sin explicación, en los valores de bicarbonato sérico ($< 20 \text{ mEq/l}$), la dosis debe ser disminuida en un 50% en el próximo ciclo. De manera similar, de observarse un aumento inexplicable de los valores de urea o creatinina sérica, el próximo ciclo debe postergarse hasta

CAH

5

que los valores retornen a los valores normales o basales y la dosis debe ser disminuida en un 50% en el próximo ciclo.

Uso en pacientes geriátricos

La azacitidina y sus metabolitos se excretan en forma sustancial por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas de esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Habida cuenta que los pacientes ancianos pueden tener disminución de la función renal, se debe tener especial cuidado en la selección de la dosis y deben ser cuidadosamente monitoreados en su la función renal.

Preparación de MATURUS®

MATURUS® es una droga citotóxica y como cualquier compuesto potencialmente tóxico, se debe tener precaución en el manejo y preparación de las suspensiones.

Si una vez reconstituido, MATURUS® entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona en forma inmediata y con abundante agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lavar generosamente con agua.

El vial de MATURUS® es de uso único y no contiene conservantes. Cualquier porción no utilizada debe ser descartada. No guardar el producto sobrante para posteriores administraciones.

Instrucciones para la administración subcutánea


MATURUS® debe ser reconstituido en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyección. El diluyente debe ser inyectado lentamente dentro del frasco. Mezclar en forma vigorosa o girar el vial hasta que la suspensión sea uniforme. La suspensión puede ser turbia. La suspensión resultante tiene una concentración de 25 mg/ml de azacitidina. No se debe filtrar la suspensión después de la reconstitución. Si lo hace, podría remover la sustancia activa.

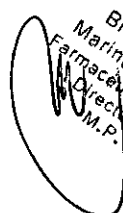
Preparación para la administración subcutánea inmediata

Las dosis mayores de 4 ml deben ser divididas entre dos jeringas en partes iguales. El producto puede ser mantenido a temperatura ambiente hasta una hora, pero debe ser administrado en un plazo máximo de una hora luego de la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea postergada

El producto reconstituido puede permanecer en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse en dos jeringas en partes iguales. El producto debe ser refrigerado inmediatamente y puede permanecer bajo condiciones de refrigeración 2°C a 8°C durante un máximo de 8 horas. Luego de la remoción de la condiciones de refrigeración, se debe permitir que la suspensión se equilibre con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

d

Administración subcutánea

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa debe ser resuspendido en forma inmediata antes de la administración. Para resuspender esta solución, se debe rotar en forma vigorosa la jeringa entre las palmas de las manos hasta que se obtenga una suspensión uniforme y turbia.

MATURUS® se puede administrar por vía SC. Las dosis mayores de 4 ml deben ser divididas en dos jeringas iguales e inyectadas en dos sitios separados. Se deben alternar los sitios de aplicación (muslos, abdomen o brazo). Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas por lo menos a 2,5 cm de la última aplicación y nunca en áreas tensas, con equimosis, enrojecidas o duras.

Estabilidad de la suspensión

MATURUS® una vez reconstituido para administración SC puede ser almacenado como máximo hasta una hora a 25°C o hasta un máximo de 8 horas entre 2 y 8°C.

Instrucciones para la administración intravenosa

Se debe reconstituir el número apropiado de viales de MATURUS® para lograr la dosis deseada.

Cada frasco debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyección. Se debe agitar vigorosamente o rotar el vial hasta que todos los sólidos estén disueltos. La solución resultante contiene azacitidina en una concentración de 10 mg/ml. La solución debe ser límpida. Los productos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan.

Se debe retirar la cantidad necesaria de solución de MATURUS® para la infusión e inyectarla en una bolsa de infusión de 50 a 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa

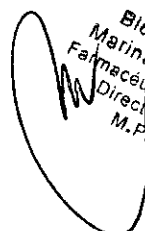
MATURUS® es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones pueden, aumentar la tasa de degradación de azacitidina y deben ser evitadas.

Administración intravenosa

La solución de MATURUS® se administra en forma intravenosa. La dosis total debe ser administrada en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial de MATURUS®.



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.K. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrichs
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

d

Estabilidad de la solución

La solución reconstituida de MATURUS® para administración IV, puede almacenarse a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

MATURUS® está contraindicado:

En pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**Anemia, neutropenia y trombocitopenia**

El tratamiento con MATURUS® se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se deben realizar recuentos hematológicos completos para monitorear la respuesta al tratamiento y la toxicidad, como mínimo, antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Luego de la primera administración, la dosis en los ciclos subsecuentes debe ser disminuida o la aplicación postergada, basándose en el nadir y la respuesta hematológica obtenida.

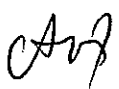
Deterioro hepático severo preexistente

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad hepática, habida cuenta que la azacitidina es potencialmente hepatotóxica, sobre todo en pacientes con antecedentes de deterioro hepático. Los pacientes con carga tumoral extensa por metástasis pueden experimentar enfermedad hepática progresiva hasta llegar al coma y muerte, sobre todo en aquellos pacientes con valores basales de albúmina < 30 g/l. La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos avanzados.

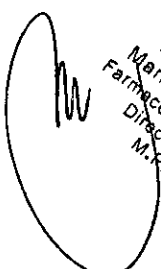
No se estudió la seguridad y eficacia de la azacitidina en pacientes con SMD y deterioro hepático.

Anormalidades renales

Las anomalías renales pueden variar desde el aumento de las concentraciones de creatinina sérica, hasta insuficiencia renal y muerte. Estas, fueron reportadas en pacientes tratados con azacitidina en forma IV en combinación con otros agentes quimioterápicos en pacientes sin diagnóstico de SMD. Además, se comunicaron episodios de acidosis tubular renal, definida como la disminución del bicarbonato sérico a < 20 mEq/l asociado con la alcalinización de la orina e hipocalemia (potasio sérico < 3 mEq/l). Este cuadro se reportó en pacientes con LMC tratados con azacitidina y etopósido. Se debe disminuir la dosis de azacitidina o suspender el tratamiento ante disminuciones inexplicables en el bicarbonato sérico < 20 mEq/l o aumento en la urea o creatinina sérica.



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.N. 11526

Los pacientes con deterioro renal, deben ser monitoreados estrechamente, habida cuenta que la azacitidina y sus metabolitos son excretados principalmente por vía renal.

La seguridad y eficacia de la azacitidina en pacientes con SMD y deterioro renal no se estudió.

Pruebas de laboratorio

Se debe solicitar, como mínimo, antes de cada ciclo; un recuento completo de glóbulos blancos para monitorear la respuesta y la toxicidad de la droga. También deben solicitarse, antes del inicio del tratamiento, pruebas de la función hepática y la concentración de creatinina en suero.

Uso en hombres

Los hombres deben ser advertidos de no engendrar niños mientras reciben tratamiento con MATURUS®. En estudios hechos con animales, el tratamiento en ratas y ratones macho antes de la concepción, dio como resultado un aumento en las pérdidas embriofetales en las hembras apareadas.

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios de interacciones de drogas con azacitidina. Estudios *in vitro*, donde la azacitidina se incubó con fracciones de hígado humano indicaron que la droga puede ser metabolizada por el hígado. No se estudió si el metabolismo de la azacitidina puede ser afectado por inductores o inhibidores conocidos de las enzimas microsomales.

Se demostró, en estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos, que la azacitidina en concentraciones superiores de 100 μM (IV, $C_{\text{max}} = 10,6 \mu\text{M}$) no causa ninguna inhibición de las enzimas CYP2B6 y CYP2C8. No se conoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del sistema de la citocromo P450 (CYP).

Estudios *in vitro*, con cultivos de hepatocitos humanos, demostraron que la azacitidina, en concentraciones de 1,0 μM a 100 μM , no induce a las enzimas CYP 1A2, 2C19, o 3A4/5.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones en la fertilidad

Se evaluó el potencial carcinogénico de la azacitidina en ratas y ratones. La azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra en una dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), administrado por vía intraperitoneal tres veces por semana, durante 52 semanas. También se reportó una mayor incidencia de tumores del sistema linforeticular, pulmón, glándula mamaria y piel en ratones tratados con azacitidina por vía intraperitoneal en una dosis de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), una vez por semana durante 50 semanas. Se realizó un estudio de tumorigénesis en ratas con una dosis entre 15 a 60 mg/m² dos veces por semana (aproximadamente entre el 20 al 80% de la dosis diaria recomendada en

adultos en mg/m^2) y se observó una mayor incidencia de tumores testiculares que en los controles.

Se evaluó el potencial mutagénico y clastogénico de la azacitidina *in vitro* con sistemas bacterianos de cepas de *Salmonella typhimurium* TA 100 y varias cepas de *trpE8*, cepas de *Escherichia coli* WP14, Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en un ensayo de mutación genética *in vitro* en células del linfoma del ratón y células linfoblásticas humanas; y en un ensayo *in vitro* de micronúcleo en células murina de linfoma L5178Y y células embrionarias de hámster Sirio. La azacitidina fue mutágena tanto en los sistemas celulares bacterianos como en los de mamíferos. Los efectos clastogénicos de la azacitidina fueron analizados mediante la inducción de micronúcleos de células L5178Y y células embrionarias de hámster Sirio. La administración de azacitidina a ratones machos de $9,9 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m^2) en forma diaria durante tres días antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas, dio como resultado una disminución en la fertilidad y una pérdida de las crías durante el subsiguiente desarrollo embrionario y posnatal. El tratamiento de ratas macho tres veces por semana, durante 11 o 16 semanas, con una dosis entre 15 a $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente el 20 al 40%, de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m^2), dio como resultado una disminución del peso de los testículos y epidídimo y una disminución del recuento de espermatozoides, acompañado de una disminución en la tasa de embarazo y un aumento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas. En estudios relacionados, las ratas macho tratadas durante 16 semanas con una dosis de $24 \text{ mg}/\text{m}^2$ produjeron un aumento en embriones anormales en ratas hembra apareadas, cuando fueron examinadas en el segundo día de gestación.

Embarazo y lactancia

Embarazo: categoría D.


La azacitidina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales.

No hay estudios controlados y adecuados con azacitidina en mujeres embarazadas.

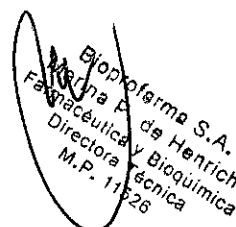
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil, que eviten el embarazo durante el tratamiento con MATURUS®. Si ésta droga se utiliza durante el embarazo o la mujer queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con azacitidina, se deben informar los potenciales riesgos para el feto.

Las mujeres que se encuentran en pareja con hombres que están siendo tratados con MATURUS® deben evitar el embarazo.

Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones, demostraron un 44% de muertes embrionarias intrauterinas (aumento en la resorción), luego de una única aplicación intraperitoneal de $6 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m^2), de azacitidina en el décimo día de gestación. Se observaron anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central en ratones, cuando recibieron una dosis de



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 13.272



Bioprofarma S.A.
Fábrica P. de Henrich
Directora Técnica
M.P. 1126

azacitidina durante o antes de la gestación con una dosis de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente entre el 4 y el 16% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²).

En ratas, la azacitidina fue claramente embriotóxica cuando se administró por vía intraperitoneal, entre los días 4 al 8 de gestación (pos implante) con una dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), aunque el tratamiento en el periodo pre implante (en los días de gestación 1 - 3), no se reportaron efectos adversos sobre los embriones. La azacitidina causó múltiples anomalías fetales en ratas luego de la administración intraperitoneal de una dosis entre 3 a 12 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), administrado en el día 9, 10, 11 o 12 de la gestación. En este estudio, la azacitidina, causó muerte fetal cuando se administró en una dosis entre 3 - 12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por camada disminuyó en un 9% con respecto a la dosis más alta en el 9º día de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías en el SNC (exencefalia / encefalocele), anomalías en extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, edema y anomalías costales).

Lactancia

No se sabe si la azacitidina o sus metabolitos son excretados por la leche materna.

Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche materna y por el potencial riesgo de tumorigénesis que mostró la azacitidina en estudios con animales y las potenciales reacciones adversas serias en infantes que tiene la misma, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento, tomando en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.


Uso pediátrico


No se estableció la seguridad y efectividad de la azacitidina en la población pediátrica.

Uso geriátrico

No se observaron diferencias en la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Además, no se reportaron diferencias relevantes en los reportes de reacciones adversas comunicadas en pacientes de 65 o más años, comparándolos con pacientes más jóvenes.

La azacitidina y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, con lo cual el riesgo de reacciones adversas en respuesta a la droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Habida cuenta que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar una disminución de la función renal, es importante el monitoreo de la misma.


BIOPROFARMA S.A
Andréa V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 19,272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11528

Sexo

No hay diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia de la azacitidina, relacionadas con el sexo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se realizaron estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes, que podrían sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento por vía SC o IV, fueron: náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, fatiga, eritema en el sitio de inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más comunes por la vía IV, también incluyeron: petequias, escalofríos, debilidad muscular e hipocalemia.

Las reacciones adversas, que requirieron intervención clínica, por vía IV o SC fueron (> 2%):

Discontinuación del tratamiento: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Postergación en la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, neumonía, neutropenia febril.

Disminución en la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Habida cuenta que los ensayos clínicos fueron conducidos en una amplia variedad de condiciones, las tasas de las reacciones adversas observadas no pueden ser directamente comparadas con las tasas reportadas en otros ensayos clínicos y es posible que no se reflejen las frecuencias observadas en la práctica.

Los datos que se describen en las siguientes tablas reflejan la terapia con azacitidina en 443 pacientes con SMD tratados en 4 ensayos clínicos. El primer estudio fue un ensayo controlado donde se administró la droga por vía SC. Los estudios 2 y 3 fueron estudios de una sola rama (un grupo con administración SC en un estudio y un grupo con administración IV en el otro estudio). El último estudio fue un ensayo aleatorizado internacional donde se utilizó la administración SC.

En los primeros tres estudios, 268 pacientes recibieron azacitidina; de los cuales, 116 pacientes fueron tratados con 6 ciclos (aproximadamente 6 meses) o más, y 60 pacientes fueron tratados por más de 12 ciclos (aproximadamente un año). Azacitidina fue estudiada en ensayos clínicos de cuidados de soporte o estudios clínicos no controlados (n = 150 y 118, respectivamente). La población que recibió azacitidina en forma SC fueron 220 con un rango de edad entre 23 a 92 años (media 66,4 años), 68% fueron hombres, con diagnóstico de SMD o LMA. Las características de la población que recibió azacitidina por vía IV fueron: n = 48 pacientes, con un rango de edad entre 35 a 81 años (media 63,1 años) 65% hombres. La mayoría de los pacientes recibieron entre 50 y 100 mg/m².



En el estudio 4, un total de 175 pacientes con diagnóstico de SMD de alto riesgo (en su mayoría AREB y AREBT) recibieron azacitidina. De estos, 119 recibieron 6 o más ciclos y 63 recibieron 12 ciclos. La edad media de este grupo fue de 68,1 años (rango = 42 a 83 años), el 74% fueron hombres. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis diaria de azacitidina de 75 mg/m².

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas que ocurren al menos en un 5% de los pacientes tratados con azacitidina en forma SC, en los estudios 1 y 2. Los pacientes que recibieron azacitidina fueron tratados en promedio 11,4 meses, mientras que el grupo de observación fue de 6,1 meses.

Reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥ 5 % de todos los pacientes tratados con azacitidina SC). Estudios 1 y 2		
	Número de pacientes (%)	
	Azacitidina N = 220	Observación N = 92
Desórdenes en el sistema hematológico y linfático		
Anemia	153 (69,5)	59 (64,1)
Anemia agravada	12 (5,5)	5 (5,4)
Neutropenia febril	36 (16,4)	4 (4,3)
Leucopenia	106 (48,2)	27 (29,3)
Neutropenia	71 (32,3)	10 (10,9)
Trombocitopenia	144 (65,5)	42 (45,7)
Desórdenes gastrointestinales		
Sensibilidad abdominal	26 (11,8)	1 (1,1)
Constipación	74 (33,6)	6 (6,5)
Diarrea	80 (36,4)	13 (14,1)
Sangrado gingival	21 (9,5)	4 (4,3)
Heces blandas	12 (5,5)	0
Hemorragia bucal	11 (5,0)	1 (1,1)
Náuseas	155 (70,5)	16 (17,4)
Estomatitis	17 (7,7)	0
Vómitos	119 (54,1)	5 (5,4)
Desórdenes generales		
Dolor de pecho	36 (16,4)	5 (5,4)
Equimosis en el sitio de inyección	31 (14,1)	0
Eritema en el sitio de inyección	77 (35,0)	0
Granuloma en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Dolor en el sitio de inyección	50 (22,7)	0
Cambios en la pigmentación en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Prurito en el sitio de inyección	15 (6,8)	0
Reacción en el sitio de inyección	30 (13,6)	0
Edema en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Letargia	17 (7,7)	2 (2,2)
Malestar	24 (10,9)	1 (1,1)
Pirexia	114 (51,8)	28 (30,4)

Infección e infestación		
Nasofaringitis	32 (14,5)	3 (3,3)
Neumonía	24 (10,9)	5 (5,4)
Infección en el tracto respiratorio superior	28 (12,7)	4 (4,3)
Injuria, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento		
Hemorragia pos procedimiento	13 (5,9)	1 (1,1)
Desórdenes en el metabolismo y nutrición		
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo.		
Artralgias	49 (22,3)	3 (3,3)
Dolor en la pared torácica	11 (5,0)	0
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
Desórdenes en el sistema nervioso		
Vértigo	41 (18,6)	5 (5,4)
Cefalea	48 (21,8)	10 (10,9)
Desórdenes psiquiátricos		
Ansiedad	29 (13,2)	3 (3,3)
Insomnio	24 (10,9)	4 (4,3)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea	64 (29,1)	11 (12,0)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	11 (5,0)	1 (1,1)
Equimosis	67 (30,5)	14 (15,2)
Eritema	37 (16,8)	4 (4,3)
Rash	31 (14,1)	9 (9,8)
Nódulos en la piel	11 (5,0)	1 (1,1)
Urticaria	13 (5,9)	1 (1,1)
Desórdenes vasculares		
Hematoma	19 (8,6)	0
Hipotensión	15 (6,8)	2 (2,2)
Petequias	52 (23,6)	8 (8,7)

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con azacitidina. La duración del tratamiento con azacitidina fue mayor (promedio 12,2 meses) comparada con el mejor tratamiento de soporte (promedio 7,5 meses).

Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ de todos los pacientes tratados con azacitidina y porcentaje con reacciones de grado 3/4 según los criterios CTC del NCI. Estudio 4)				
	Número de pacientes (%)			
	Cualquier grado		Grado 3 / 4	
	Azacitidina N = 175	BSC# N = 102	Azacitidina N = 175	BSC# N = 102
Desórdenes del sistema hematológico y linfático				
Anemia	90 (51,4)	45 (44,1)	24 (13,7)	9 (8,8)
Neutropenia febril	24 (13,7)	10 (9,8)	22 (12,6)	7 (6,9)
Leucopenia	32 (18,3)	2 (2,0)	26 (14,9)	1 (1,0)

Neutropenia	115 (65,7)	29 (28,4)	107 (61,1)	22 (21,6)
Trombocitopenia	122 (69,7)	35 (34,3)	102 (58,3)	29 (28,4)
Desórdenes gastrointestinales				
Dolor abdominal	22 (12,6)	7 (6,9)	7 (4,0)	0
Constipación	88 (50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Dispepsia	10 (5,7)	2 (2,0)	0	0
Náuseas	84 (48,0)	12 (11,8)	3 (1,7)	0
Vómitos	47 (26,9)	7 (6,9)	0	0
Desórdenes generales				
Fatiga	42 (24,0)	12 (11,8)	6 (3,4)	2 (2,0)
Equimosis en el sitio de inyección	9 (5,1)	0	0	0
Eritema en el sitio de inyección	75 (42,9)	0	0	0
Hematoma en el sitio de inyección	11 (6,3)	0	0	0
Induración en el sitio de inyección	9 (5,1)	0	0	0
Dolor en el sitio de inyección	33 (18,9)	0	0	0
Rash en el sitio de inyección	10 (5,7)	0	0	0
Reacción en el sitio de inyección	51 (29,1)	0	1 (0,6)	0
Pirexia	53 (30,3)	18 (17,6)	8 (4,6)	1 (1,0)
Infecciones e infestaciones				
Rinitis	10 (5,7)	1 (1,0)	0	0
Infección en el tracto respiratorio superior	16 (9,1)	4 (3,9)	3 [*] (1,7)	0
Infección en el tracto urinario	15 (8,6)	3 (2,9)	3 (1,7)	0
Desórdenes del metabolismo y nutrición				
Disminución de peso	14 (8,0)	0	1 (0,6)	0
Hipocalemia	11 (6,3)	3 (2,9)	3 (1,7)	3 (2,9)
Desórdenes del sistema nervioso				
Letargia	13 (7,4)	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Desórdenes psiquiátricos				
Ansiedad	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Insomnio	15 (8,6)	3 (2,9)	0	0
Desórdenes renales y urinarios				
Hematuria	11 (6,3)	2 (2,0)	4 (2,3)	1 (1,0)
Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastinales				
Disnea	26 (14,9)	5 (4,9)	6 (3,4)	2 (2,0)
Disnea de ejercicio	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Dolor faríngeolaringeo	11 (6,3)	3 (2,9)	0	0
Desórdenes en la piel y el tejido subcutáneo				
Eritema	13 (7,4)	3 (2,9)	0	0
Petequias	20 (11,4)	4 (3,9)	2 (1,1)	0
Prurito	21 (12,0)	2 (2,0)	0	0
Rash	18 (10,3)	1 (1,0)	0	0
Desórdenes vasculares				
Hipertensión	15 (8,6)	4 (3,9)	2 (1,1)	2 (2,0)

#BSC: Mejores cuidados de soporte (*Best supportive care*).

Al administrar en forma SC azacitidina, las reacciones adversas fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación y reacción / eritema en el sitio de inyección. Estas reacciones

aumentan en su incidencia con mayores dosis de azacitidina. Las reacciones adversas tienden a ser más pronunciadas en el primer y segundo ciclo con azacitidina SC, comparados con los ciclos más tardíos, dentro de los cuales se incluían: trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema - dolor - equimosis - reacción en el sitio de inyección, constipación, petequias, vértigo, ansiedad, hipocalcemia e insomnio. No parecería que las reacciones adversas puedan aumentar en frecuencia a través del tratamiento. Generalmente, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre la vía IV o SC. Las reacciones adversas que se asociaron específicamente con la ruta IV incluyen: reacciones en el sitio de infusión (eritema o dolor) y reacciones en el sitio del catéter (infección, eritema o hemorragia).

En los estudios clínicos con azacitidina, tanto por vía SC o IV, las siguientes reacciones adversas se reportaron con una frecuencia < 5%:

Desórdenes del sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, falla de la médula ósea, pancitopenia, esplenomegalia.

Desórdenes cardíacos: Fibrilación auricular, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía congestiva.

Desórdenes oculares: Hemorragia.

Desórdenes gastrointestinales: Diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, absceso perirrectal.

Desórdenes generales: Hemorragia en el sitio del catéter, deterioro del estado físico general, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Desórdenes hepatobiliares: Colecistitis.

Desórdenes del sistema inmune: Shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: Absceso en miembros, infecciones por bacterias, celulitis, blastomicosis, infección en el sitio de inyección, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por neutropenia, faringitis estreptocócica, neumonía por *Klebsiella*, sepsis, shock séptico, bacteriemia por *Staphylococcus*, infección estafilocócica, toxoplasmosis.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Deshidratación.

Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo: Empeoramiento del dolor óseo, debilidad muscular, dolor de cuello.

Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas: Leucemia cutis.

Desórdenes del sistema nervioso: Hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragia intracraneal.


Desórdenes renales y urinarios: Falla renal, dolor lumbar.

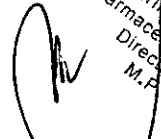
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Hemoptisis, infiltración pulmonar, neumonitis, distress respiratorio.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: Pioderma gangrenoso, rash, prurito, induración de la piel.

Procedimientos quirúrgicos y médicos: Colecistectomía.

Desórdenes vasculares: Hipotensión ortostática.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedeo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se comunicaron durante el periodo de farmacovigilancia. Habida cuenta que estas reacciones adversas fueron reportadas en forma voluntaria sobre una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar realmente su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

- Enfermedad del intersticio pulmonar
- Síndrome de lisis tumoral
- Necrosis en el sitio de inyección
- Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril)

SOBREDOSIFICACIÓN

Sólo se reportó un paciente con sobredosis de azacitidina. El paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos, luego de una sola dosis de azacitidina por vía IV, de aproximadamente 290 mg/m² (cerca de 4 veces de la dosis recomendada). Los eventos se resolvieron sin dejar secuelas y se administró la dosis correcta el día subsiguiente. De ocurrir un evento de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con recuento de glóbulos blancos y debe recibir terapia de soporte, de ser necesario. No hay antídoto específico para la sobredosificación de azacitidina.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla.

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: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica.

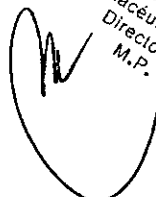
Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

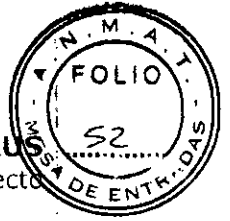


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

d



Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

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

AV

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
M.N. 11326

d

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MATURUS®
AZACITIDINA 100 mg

Polvo Liofilizado para Inyección
Para administración subcutánea e intravenosa

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 perjudicarlos. 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 MATURUS® (AZACITIDINA) Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

MATURUS® es un medicamento que contiene como principio activo, azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. MATURUS® se indica como tratamiento en los adultos que no son aptos para el trasplante de células madre / médula ósea, para las siguientes condiciones:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la médula ósea que causan la producción de una cantidad demasiado baja de células sanguíneas.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilineal según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).


Si Ud. tiene dudas sobre cómo ejerce su acción la azacitidina o porqué esta medicina fue prescrita para Ud., hable con su médico.

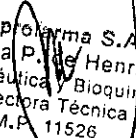
ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

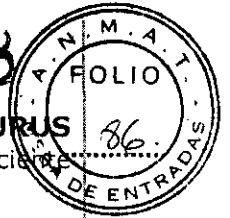
MATURUS® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia. Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente, aún si ésta difiere de la información general que contiene este prospecto.

No utilice MATURUS®,

- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de MATURUS®.
- Si padece cáncer avanzado del hígado.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



- Durante el periodo de embarazo o lactancia.

Tenga especial cuidado con MATURUS®, si:

- Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o blancos.
- Sufre una enfermedad de los riñones.
- Padece una enfermedad del hígado.

Si no está seguro de que alguna de las condiciones anteriores le afecte, consulte a su médico antes que le administren MATURUS®. Azacitidina no está recomendado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Antes de empezar el tratamiento con MATURUS® y al inicio de cada periodo de tratamiento (ciclo) le harán un análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento de su sangre, hígado y riñones.

Uso de otros medicamentos

Deberá comunicarle a su médico, sobre otras medicinas que esté tomando; que haya consumido recientemente, o que podría llegar a tomar, incluso hierbas aromáticas o productos que se adquieren sin receta.

Algunas de estas medicinas, pueden interferir con el efecto de la azacitidina, cuando se toman al mismo tiempo. Esto puede aumentar o disminuir los efectos de la azacitidina, produciendo el aumento de los efectos adversos o provocando una disminución en la eficacia del medicamento. Azacitidina, puede causar el mismo efecto sobre otras medicinas, aumentando los efectos adversos o disminuyendo la eficacia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Debe comunicarle a su médico si está embarazada o en período de lactancia, o si piensa que está embarazada o si planea embarazarse, antes de iniciar el tratamiento con MATURUS®.

No se recomienda el uso de azacitidina durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Azacitidina puede producir daños en el bebé. Se deberá discutir con su médico los posibles riesgos del uso de azacitidina durante el embarazo.

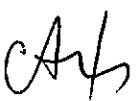
Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MATURUS® y hasta tres meses después del mismo.

No se debe amamantar mientras reciba tratamiento con azacitidina.


Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con MATURUS®. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MATURUS® y hasta tres meses después del mismo.

Consulte a su médico si desea preservar sus espermatozoides antes de que le administren este tratamiento.

Manejo y uso de maquinarias



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas personas pueden sentirse cañadas mientras reciben azacitidina. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas ni máquinas.

Ud. puede sentir mareos, somnolencia o tener visión borrosa mientras está tomando este medicamento. De ocurrir esto, no conduzca ni utilice herramientas ni máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Su médico le prescribió MATURUS® ya que Ud. padece una seria condición. Azacitidina le puede ayudar a tratar ésta condición.

Sin embargo, siempre tome ésta medicación exactamente como su doctor le indicó. Consulte con su médico si no está seguro como usar esta medicación.

No suspenda la medicación a menos que su médico se lo indique.

Su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento, previo a la administración de MATURUS®.

- La dosis es de 75 mg por cada metro cuadrado (m²) de superficie corporal que se obtiene por su peso y altura. Su médico elegirá la dosis, dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. También controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

- MATURUS® se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará MATURUS® en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo). MATURUS® también, se puede administrar, por vía intravenosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

EFFECTOS INDESEABLES

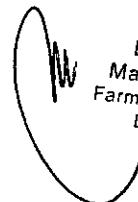
Al igual que todos los medicamentos, MATURUS® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe informar a su médico inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas:

- Somnolencia, temblores, ictericia, aumento del diámetro abdominal y facilidad para que aparezcan moretones.
- Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución en la cantidad de orina, aumento de la sed, pulso acelerado, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga.
- Fiebre.



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

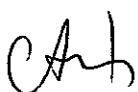
- Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.
- Sangrado como, por ejemplo, sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos.
- Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea. Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).


Efectos adversos muy frecuentes

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia).
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de las articulaciones.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor en el abdomen.
- Picor.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes

- Sangrado en el interior de la cabeza.
- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis).
- Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.
- Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.
- Infección urinaria.
- Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.
- Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).
- Úlceras en la boca o la lengua.
- Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moretón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bio Profarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
- Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Pérdida de peso.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Dolores musculares.
- Ansiedad o problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Sensación de confusión.
- Pérdida del pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Somnolencia.
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.

Efectos adversos raros


- Tos seca.
- Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos (dedos en palillos de tambor).
- Síndrome de lisis tumoral. Se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.


RECORDATORIO

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

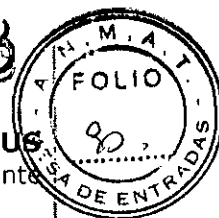
PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Este es un medicamento que se provee en frascos ampolla, en forma de polvo liofilizado para uso subcutáneo o intravenoso. Contiene azacitidina y debe diluirse en forma previa a la aplicación.


BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

d



La preparación de la solución debe realizarse en forma estéril.
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 descartarse.

PRESENTACIÓN

MATURUS® se presenta en un envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado en una única dosis de 100 mg de azacitidina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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, 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.

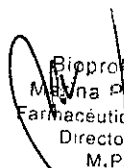
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

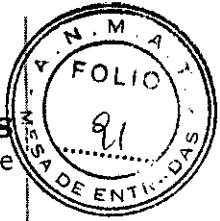
BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222

BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

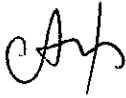


Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526



www.bioprofarma.com

Fecha última revisión:



BIOPROFARMA S.A.
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272



Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526