



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

DISPOSICIÓN Nº 0271

BUENOS AIRES, 16 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008447-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

Handwritten signature



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

DISPOSICIÓN Nº 0271

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

5
/



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

DISPOSICIÓN Nº 02711

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALAPIDIUM y nombre/s genérico/s PROCARBAZINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

5,



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

DISPOSICIÓN Nº 0271

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-008447-10-9

DISPOSICIÓN Nº:

0271

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0271**

Nombre comercial: ALAPIDIUM

Nombre/s genérico/s: PROCARBAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ECZANE PHARMA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: ALAPIDIUM.

Clasificación ATC: L01XB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA UN USO CONCOMITANTE CON OTROS FARMACOS ANTINEOPLASICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FASE III Y IV DEL MAL DE HODGKIN. SE UTILIZA COMO PARTE DEL TRATAMIENTO MOPP (ANALOGOS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS, VINCRISTINA, PROCARBAZINA, PREDNISONA). TAMBIEN EN LINFOMA NO

5.



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

HODGKIN Y TUMOR CEREBRAL. MELANOMA Y CANCER PULMONAR.

Concentración/es: 50 mg DE PROCARBAZINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 50 mg DE PROCARBAZINA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.625 mg, TALCO 0.625 mg, MANITOL C.S., ALMIDON DE MAIZ 12.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 30, 50, 100, 500 Y 1000 CAPSULAS DURAS, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30, 50, 100, 500 Y 1000 CAPSULAS DURAS, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

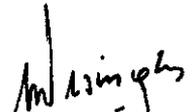
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

0271


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0271**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Orsingher'.

Dr. 0110 A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Proyecto de Rótulo:

0271

**ALAPIDIUM
PROCARBAZINA 50 mg
CAPSULAS**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido 30 capsulas

COMPOSICIÓN:

Cada cápsula contiene:

Procarbazina (como clorhidrato de Procarbazina).....	50,00 mg
Almidón de Maíz.....	12.5 mg
Talco.....	0.625 mg
Estearato de Magnesio.....	0.625 mg
Matinol c.s.p.....	1 capsula

POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION

Ver prospecto Interno.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Elaborado en:

LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Garca de Cossio 6160. CABA.

Director Técnico: Dr. Norberto Cassani - Farmacéutico.

Rótulo válido para los envases conteniendo 30, 50 y 100 cápsulas. Envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 500 y 1000 cápsulas.

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.



**ALAPIDIUM
PROCARBAZINA
50 mg
CAPSULAS**

0271

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada capsula contiene:

Procarbazina (como clorhidrato de Procarbazina).....	50,00 mg
Almidón de Maíz.....	12.5 mg
Talco.....	0.625 mg
Estearato de Magnesio.....	0.625 mg
Matinol c.s.p.....	1 capsula

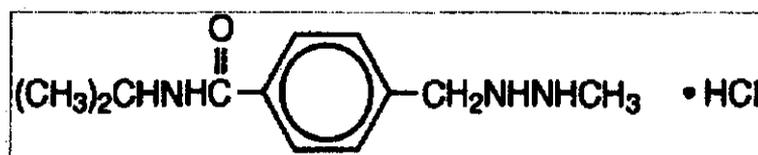
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico.
Código ATC: L01XB.

ADVERTENCIA

Se recomienda que ALAPIDIUM sea administrado sólo por o bajo la supervisión de un médico que esté familiarizado con el uso de fármacos antineoplásicos potentes. Los pacientes deben contar con establecimientos clínicos y laboratorios para poder realizar monitoreos del tratamiento de forma adecuada.

ALAPIDIUM, un agente antineoplásico, disponible en cápsulas que contiene un equivalente a 50 mg. de procarbazina como clorhidrato, derivado de la hidracina, disponible en cápsulas que contienen un equivalente a 50 mg. de procarbazina como clorhidrato. Químicamente, el clorhidrato de procarbazina es *N*-isopropil-(alpha)-(2-metilhidracino)- *p*-toluamida monoclóhidrato. Es un polvo amarillento, soluble pero inestable en agua o en soluciones acuosas. Su peso molecular es 257.76 y su fórmula estructural es la siguiente:



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El modo preciso de acción citotóxica de la procarbazina no fue definido claramente. Hay evidencia de que el fármaco actúa mediante la inhibición de la síntesis de las proteínas del ARN y ADN. Los estudios han sugerido que la

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

NOBERTO LAS BARI
SECRETARIO TÉCNICO
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



0271

procarbazina puede inhibir la transmetilación de los grupos metilos de metionina en la t-RNA. La ausencia de t-RNA funcional puede causar que la síntesis de proteínas cese y, en consecuencia, la síntesis de ADN y el ARN. Además, procarbazina puede dañar directamente el ADN. El peróxido de hidrogeno, formado durante la auto-oxidación del fármaco, puede atacar a los grupos proteicos sulfhidrilos contenidos en la proteína residual que está altamente unida al ADN.

La Procarbazina es metabolizada principalmente en el hígado y en los riñones. Aparentemente el fármaco se auto-oxida formando el derivado azo, junto con la liberación del peróxido de hidrogeno.

El derivado azo se isomeriza a hidrazona y, luego de la hidrólisis, se divide en un derivado del benzil-aldehído y en metilhidracina. La metilhidracina se degrada a CO₂ y CH₄ y, posiblemente, a hidracina, mientras que el aldehído se oxida al ácido *N*-isopropiltireftalámico, el cual se excreta en la orina.

La procarbazina se absorbe rápida y completamente. Luego de una administración oral de 30 mg de procarbazina marcada con ¹⁴C, el pico máximo de las concentraciones plasmáticas radiactivas se alcanzo dentro de los 60 minutos.

Luego de una inyección intravenosa, la vida media plasmática de procarbazina es de aproximadamente 10 minutos. Aproximadamente el 70% de la radioactividad es excretada en la orina como ácido *N*-isopropiltireftalámico dentro de las 24 horas siguientes tanto a la administración oral como a la intravenosa de procarbazina etiquetada con ¹⁴C.

La procarbazina atraviesa la barrera *sangre-cerebro* y se equilibra de manera rápida entre el plasma y el fluido cerebroespinal, luego de la administración oral.

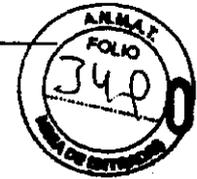
INDICACIONES Y USO

ALAPIDIUM está indicado para un uso concomitante con otros fármacos antineoplásicos para el tratamiento de la Fase III y IV del mal de Hodgkin. ALAPIDIUM se utiliza como parte del tratamiento MOPP (análogos de las mostazas nitrogenadas, vincristina, procarbazina, prednisona). También en Linfoma no Hodgkin y Tumor cerebral. Melanomas y Cáncer pulmonar.

CONTRAINDICACIONES

ALAPIDIUM, como la PROCARBAZINA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o con reserva medular inadecuada, tal como fue demostrado por la aspiración de la médula ósea. Se debe considerar

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.



adecuadamente la posibilidad de este estado en los pacientes que hayan sufrido de leucopenia, trombocitopenia o anemia.

ADVERTENCIAS

Para minimizar la depresión del SNC y la posible potenciación; los barbitúricos, antihistamínicos, narcóticos, agentes hipotensivos o fenotiazinas deben ser utilizados con precaución. El alcohol etílico no debe ser utilizado ya que pueden darse casos de reacciones del tipo "antabuse" (disulfiram). Debido a que la procarbazina exhibe cierta actividad inhibitoria de la oxidasa monoamina, los fármacos simpatomiméticos, los antidepresivos tricíclicos (ej: amitriptilina HCl, imipramina HCl) y otros fármacos y alimentos con un alto contenido de tiraminas, como el vino, el yogurt, el queso a punto y las bananas, deben evitarse. Otros fenómenos de toxicidad común para los derivados de la hidracina son la hemólisis y la aparición de cuerpos de inclusión de Heinz-Ehrlich en los eritrocitos.

Embarazo: Efectos teratogénicos: Embarazo categoría D. El clorhidrato de procarbazina puede causar daño fetal si es administrada en mujeres

embarazadas. Aunque no existen estudios adecuados y bien controlados de clorhidrato de procarbazina en mujeres embarazadas, hay reportes de malformaciones en niños de mujeres embarazadas que fueron expuestas al clorhidrato de procarbazina en combinación con otros agentes antineoplásicos durante el embarazo. PROCARBAZINA debe ser utilizado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante la terapia, se le debe informar al paciente el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazadas. El clorhidrato de procarbazina es teratogénico en ratas, en dosis aproximadamente de 4 a 13 veces mayores a la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos de 6 mg/kg/día.

Efectos no teratogénicos: No han sido estudiados adecuadamente en animales los efectos en el desarrollo peri y posnatal del clorhidrato de procarbazina. Sin embargo, se descubrieron tumores neurogénicos en las crías de ratas a las que se les administró una dosis de 125 mg/kg de clorhidrato de procarbazina en el día 22 de gestación. Es común que los compuestos que inhiben la síntesis de proteínas, ADN y ARN presenten efectos adversos en el desarrollo peri y posnatal.

Carcinogénesis, Mutagenesis y Deterioro de la Fertilidad:

Carcinogénesis: Se ha reportado la carcinogenicidad del clorhidrato de procarbazina en ratones, ratas y monos en un número considerable de estudios. Se han reportado instancias de una segunda malignidad no linfóide, incluyendo cáncer de pulmón y leucemia mielocítica aguda, en pacientes con la

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

NOBBERO ASSANI
Gerente General
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



enfermedad de Hodgkin tratados con procarbazina en combinación con otros quimioterapéuticos y/o radiación. Los riesgos de un cáncer de pulmón secundario provocado por el tratamiento parecen aumentar con el uso de tabaco. La Agencia Internacional de Estudios sobre el Cáncer (IARC) considera que existe "evidencia suficiente" de la carcinogenicidad del clorhidrato de procarbazina cuando es administrada en regímenes intensivos que incluyen otros agentes antineoplásicos pero que no existe evidencia adecuada de carcinogenicidad en humanos a los que se les haya administrado solamente clorhidrato de procarbazina.

Mutagenesis: El clorhidrato de procarbazina ha mostrado ser mutagénico en una gran variedad de sistemas de ensayo en mamíferos y bacterias.

Deterioro de la Fertilidad: Han sido reportados azoospermia y efectos antifértiles asociados con la administración en combinación de clorhidrato de procarbazina con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, en estudios clínicos en humanos. Ya que estos pacientes recibieron una terapia multicombinada, es difícil determinar hasta que punto el clorhidrato de procarbazina fue responsable del daño de las células reproductoras masculinas. No se han realizado los estudios usuales del Segmento I de fertilidad/raproducción en animales de laboratorio con clorhidrato de procarbazina. Sin embargo, es probable que los compuestos que inhiben la síntesis de ADN, ARN y/o proteínas tengan efectos adversos en la gametogénesis. Se ha reportado síntesis de ADN no programada en testículos de conejos y una disminución de la fertilidad en ratones machos, tratados con clorhidrato de procarbazina.

PRECAUCIONES

General: Puede ocurrir una toxicidad excesiva si ALAPIDIUM es utilizado en pacientes con deterioro de la función renal y/o hepática. Se debe considerar, cuando sea apropiada, la hospitalización en el curso inicial del tratamiento.

Si se ha utilizado radiación o un agente quimioterapéutico que tenga una actividad depresora de la médula, se recomienda un intervalo de un mes o mayor sin esa terapia antes de comenzar el tratamiento con PROCARBAZINA. La extensión de este intervalo puede también estar determinada por la evidencia de la regeneración de la médula ósea basada en estudios sucesivos de la misma.

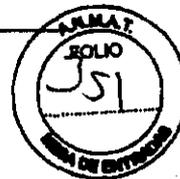
Se recomienda la interrupción inmediata de la terapia si ocurre cualquiera de los siguientes síntomas o signos:

Síntomas o signos en el sistema nervioso central de parastésias, neuropatías o confusión.

Leucopenia (conteo de glóbulos blancos por debajo de 4.000)

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

NORMA CASSANI
Técnico
ALAPIDIUM



0271

Trombocitopenia (plaquetas por debajo de 100.000)

Reacción de hipersensibilidad

Estomatitis – Una úlcera pequeña o un punto de dolor persistente alrededor de la cavidad oral es una señal para la interrupción de la terapia.

Diarrea – Movimientos frecuentes del intestino o heces aguadas. Tendencias a la hemorragia o sangrado.

Suele ocurrir la depresión de la médula ósea de 2 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento. Puede ser necesaria la hospitalización del paciente si presenta leucopenia, con objeto de efectuar un tratamiento apropiado para prevenir una infección sistémica.

Información para Pacientes: Se debe advertir a los pacientes de no consumir bebidas alcohólicas durante la terapia con PROCARBAZINA, ya que puede ocurrir una reacción del tipo de Antabuse (disulfiram). También deben ser advertidos de evitar comidas con un alto contenido de tiraminas, como el vino, yogurt, el queso a punto y las bananas. Deben ser evitados los medicamentos sin prescripción que contengan drogas antihistamínicas o simpatomiméticas. Los pacientes en terapia con PROCARBAZINA deben ser advertidos contra el uso de drogas sin el conocimiento y consentimiento de su médico. Los pacientes deben ser advertidos de discontinuar el uso de tabaco.

Ensayos de laboratorio: Se deben obtener datos de laboratorio sobre el estado inicial previos a la iniciación de la terapia. El estado hematológico se encuentra indicado por la hemoglobina, hematocritos, conteo de glóbulos blancos (CGB), diferencial, reticulocitos y plaquetas, y debe ser monitoreado de cerca por, al menos, 3 o 4 días.

Esta indicada la evaluación renal y hepática previa al inicio de la terapia. Se deben realizar análisis de orina, transeminasas, fosfatasa alcalina y nitrógeno de urea en sangre, por lo menos, semanalmente.

Interacciones medicamentosas: Ver la sección ADVERTENCIAS

No se ha demostrado resistencia cruzada con otros agentes quimioterapéuticos, radioterapia o esteroides.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:

Ver la sección ADVERTENCIAS.

Embarazo: Embarazo Categoría D. Ver la sección ADVERTENCIAS.

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.



Madres Lactantes: No se conoce si PROCARBAZINA es excretada en la leche materna. Debido al potencial de tumorigenicidad demostrado por el clorhidrato de procarbazina en estudios en animales, las madres no deberían amamantar mientras estén en tratamiento con esta droga.

Uso pediátrico: Ha ocurrido una toxicidad severa en unos pocos casos, evidenciada por temblores, coma y convulsiones. La dosis, por lo tanto, debe ser individualizada (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Es obligatorio un monitoreo clínico cercano.

0277

REACCIONES ADVERSAS

La leucopenia, anemia y trombopenia ocurren frecuentemente. Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más comúnmente reportados.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia; eosinofilia; anemia hemolítica; tendencias al sangrado, como petequias, púrpura, epistaxis y hemoptisis.

Gastrointestinal: Disfunción hepática, ictericia, estomatitis, hematemesis, melena, diarrea, disfagia, anorexia, dolor abdominal, constipación, sequedad de boca.

Neurológicas: Coma, convulsiones, neuropatías, ataxia, parestesia, nistagmus, reflejos disminuidos, caídas, dolor de cabeza, mareos, inestabilidad.

Cardiovasculares: Hipotensión, taquicardia, síncope.

Oftálmicas: Hemorragia retinal, papiledema, fotofobia, diplopia, incapacidad para enfocar.

Respiratorias: Neumonitis, efusión pleural, tos.

Dermatológicas: Herpes, dermatitis, prurito, alopecia, hiperpigmentación, rash, urticaria, rubor.

Alérgicas: Reacciones alérgicas generalizadas.

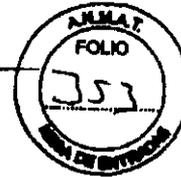
Genitourinarias: Hematuria, frecuencia urinaria, nocturia.

Musculoesqueléticas: Dolor, incluyendo mialgia y artralgia; temblores.

Psiquiátricas: Alucinaciones, depresión, aprehensión, nerviosismo, confusión, pesadillas.

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

NOBUJO ALASSANI
FARMACIA ANTUNO
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.



Endocrinas: Ginecomastia en niños prepúberes o con pubertad precoz.

Misceláneas: Infecciones intercurrentes, pérdida de cabello, pirexia, diaforesis, letargo, debilidad, fatiga, edema, escalofríos, insomnio, dificultad en el habla, ronquera, somnolencia.

0271

Se han reportado malignidades secundarias no linfoides (incluyendo cáncer pulmonar, leucemia mielocítica aguda y mieloesclerosis maligna) y azoospermia en pacientes con la enfermedad de Hodgkin tratados con procarbazina en combinación con otros quimioterapéuticos y/o radiación. Los riesgos de un cáncer pulmonar secundario por el tratamiento parecen ser multiplicados por el uso del tabaco.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Las siguientes dosis son para la administración de la droga como un agente simple. Cuando es utilizada en combinación con otras drogas anticancerígenas, la dosis de PROCARBAZINA debe ser reducida apropiadamente. Por ejemplo, en el régimen MOPP, la dosis de PROCARBAZINA es de 100 mg/m² diarios por 14 días. Todas las dosis están basadas en el peso actual del paciente. Sin embargo, la masa corporal magra estimada (peso seco) es utilizada si el paciente es obeso o si ha habido una falsa ganancia de peso debida a un edema, ascitis y otras formas de retención anormal de fluidos.

Adultos: Para minimizar las náuseas y vómitos experimentados por un alto porcentaje de pacientes al comienzo de la terapia con PROCARBAZINA, se recomiendan dosis simples o divididas de 2 a 4 mg/kg/día durante la primer semana. La dosis diaria debe ser mantenida de 4 a 6 mg/kg/día hasta que la se obtenga la máxima respuesta o hasta que el conteo de glóbulos blancos caiga por debajo de 4.000/mm³ o las plaquetas caigan por debajo de 100.000/mm³. Cuando se obtiene la máxima respuesta, la dosis debe ser mantenida a 1 o 2 mg/kg/día. Ante la evidencia de toxicidad hematológica u otra (ver la sección PRECAUCIONES), la droga debe ser discontinuada hasta que haya una recuperación satisfactoria. Luego de que los efectos secundarios tóxicos hayan desaparecido, la terapia debe ser continuada a discreción del médico, basada en la evaluación clínica y estudios de laboratorio apropiados, a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día.

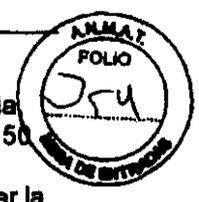
Pacientes pediátricos: Es obligatorio un monitoreo clínico muy cercano. Ha ocurrido una toxicidad excesiva en unos pocos casos, evidenciada por temblores, coma y convulsiones. La dosis, por lo tanto, debe ser individualizada. El siguiente cronograma de dosis se proporciona como solamente como guía.

Se recomiendan cincuenta (50) mg por metro cuadrado de superficie corporal por día durante la primer semana. La dosis debe ser mantenida a 100 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día hasta que se obtenga la

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

ARMAF
FOLIO
353
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

0271



respuesta máxima o hasta que tengan lugar la leucopenia o trombocitopenia. Cuando la respuesta máxima es alcanzada, la dosis debe ser mantenida a 50 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. La droga debe ser discontinuada ante cualquier evidencia de toxicidad hematológica u otra (ver la sección PRECAUCIONES), hasta que haya una recuperación satisfactoria, basada en una evaluación clínica y ensayos apropiados de laboratorio. La terapia puede ser continuada cuando los efectos secundarios tóxicos hayan desaparecido.

Se deben considerar los procedimientos para un manejo y descarte apropiados de las drogas anticancerígenas. Se han publicado muchas guías a este respecto. No existe un acuerdo general sobre si todos los procedimientos publicados en estas guías son necesarios o apropiados.

SOBREDOSIS

Se podría anticipar que las manifestaciones mas graves de la sobredosificación con PROCARBAZINA son nauseas, vómitos, enteritis, diarrea, hipotensión, tembloras, convulsiones y coma. El tratamiento debería consistir tanto en la administración de un emético como de un lavado gástrico. Se recomiendan las medidas generales de atención, como fluidos intravenosos. Debido a que la mayor toxicidad del clorhidrato de procarbazina es hematológica y hepática, los pacientes deben realizarse frecuentes conteos sanguíneos completos y análisis de la función hepática durante el período de recuperación y por un mínimo de dos semanas a partir de entonces. En caso de que aparezcan anomalías en estas determinaciones, se deben tomar medidas apropiadas inmediatas para la corrección y estabilización. La dosis media letal estimada del clorhidrato de laboratorio en animales de laboratorio varió desde aproximadamente 150 mg/kg en conejos hasta 1300 mg/kg en ratones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas : (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo: 30, 50 y 100 capsulas. Envases para uso hospitalario exclusivo conteniendo 500 y 1000 capsulas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

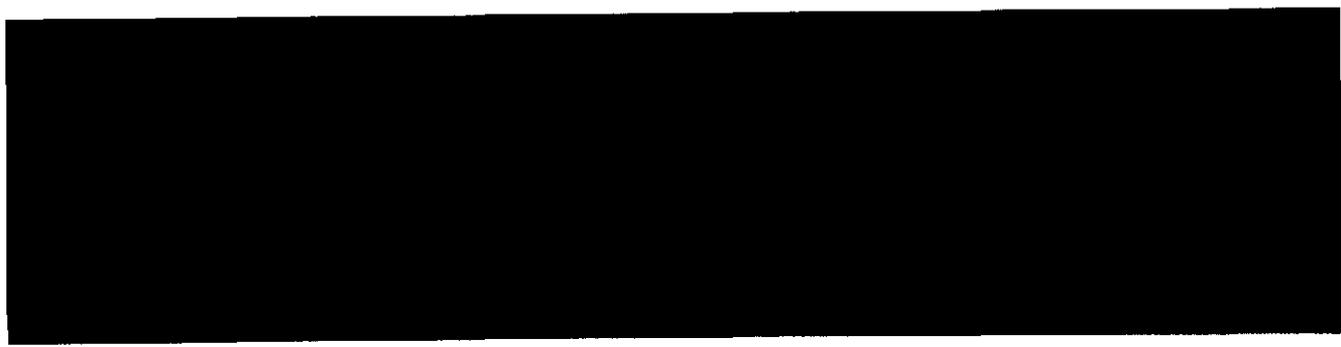
Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

LABORATORIO ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.
García de Cossio 6160. CABA.
Director Técnico: Dr. Norberto Cassani - Farmacéutico.

ALAPIDIUM, 50 mg de Clorhidrato de Procarbazina, Capsulas.

(Handwritten signature)
NORBERTO CASSANI
DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.





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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008447-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0271, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALAPIDIUM

Nombre/s genérico/s: PROCARBAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ECZANE PHARMA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: ALAPIDIUM.



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

Clasificación ATC: L01XB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA UN USO CONCOMITANTE CON OTROS FARMACOS ANTINEOPLASICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FASE III Y IV DEL MAL DE HODGKIN. SE UTILIZA COMO PARTE DEL TRATAMIENTO MOPP (ANALOGOS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS, VINCRISTINA, PROCARBAZINA, PREDNISONA). TAMBIEN EN LINFOMA NO HODGKIN Y TUMOR CEREBRAL. MELANOMA Y CANCER PULMONAR.

Concentración/es: 50 mg DE PROCARBAZINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 50 mg DE PROCARBAZINA (COMO CLORHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.625 mg, TALCO 0.625 mg, MANITOL C.S., ALMIDON DE MAIZ 12.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CON 30, 50, 100, 500 Y 1000 CAPSULAS DURAS, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 30, 50, 100, 500 Y 1000 CAPSULAS DURAS, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses





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

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. el Certificado N°
56594, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **16 ENE 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0271

W. Singh
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.