



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASVMAT

DISPOSICIÓN N° 785

BUENOS AIRES, 30 DE ENERO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000217-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 785

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 785

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

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 26/04/2013 15:02:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 26/04/2013 15:02:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 26/04/2013 15:02:14.

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

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

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 785

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

EXPEDIENTE N°1-0047-0001-000217-13-0



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO**MATURUS®
AZACITIDINA 100 mg****Polvo Liofilizado para Inyección
Para administración subcutánea e intravenosa**

Industria Argentina.
Venta bajo receta archivada.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

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) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

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 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:

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 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.

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®.

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 ADVERTENCIASAnemia, 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 hipocalcemia (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.

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

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.

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 hipocalcemia.

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 faríngeolaríngeo | 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, hipocalemia 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, blastomycosis, 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.

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°:

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


*firma
Digital*

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


*firma
Digital*

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


*firma
Digital*

PEREZ Marina
Directora Técnica
Bioprofarma S.A.
30649364040

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE ETIQUETA

**MATURUS®
AZACITIDINA 100 mg**

Polvo Liofilizado para Inyección (SC e IV)
Conservar entre 15° C y 30° C

Venta Bajo Receta Archivada

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

Lote:

Vencimiento:

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


*firma
Digital*

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT


*firma
Digital*

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


*firma
Digital*

PEREZ Marina
Directora Técnica
Bioprofarma S.A.
30649364040

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

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.**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

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
*Firma Digital*CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT
*Firma Digital*ARGOMEDO Andrea Vanina
Co-Directora Técnica-Apoderada
BIOPROFARMA S.A.
30649364040
*Firma Digital*PEREZ Marina
Directora Técnica
Bioprofarma S.A.
30649364040



Buenos Aires, 30 DE ENERO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 785

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57356

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MATURUS

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 100,00 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1081AAD), CABA



| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| AZACITIDINA 100,00 mg |

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
| MANITOL 100 mg |

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

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE 100 MG DE AZACITIDINA.

Accesorios: No corresponde

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

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUÍDA PUEDE ALMACENARSE COMO MÁXIMO HASTA UNA HORA A 25°C O HASTA UN MÁXIMO DE 8 HORAS ENTRE 2 Y 8°C.

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA: LA SOLUCIÓN RECONSTITUÍDA PUEDE ALMACENARSE A 25°C, PERO LA ADMINISTRACIÓN DEBE COMPLETARSE DENTRO DE LA HORA POSTERIOR A LA RECONSTITUCIÓN.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Síndrome mielodisplásico (SMD) MATURES® 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) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b) Acondicionamiento primario:

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

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|-----------|------|
|--------------|---|------------------------|-----------|------|

Tel. (+54-11) 4340-9800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAR), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 860
(C1084AAD), CABA



| | | | | |
|------------------|---------|--------------|-----------------------------------|---------------------|
| BIOPROFARMA S.A. | 5283/09 | TERRADA 1270 | CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - | REPÚBLICA ARGENTINA |
|------------------|---------|--------------|-----------------------------------|---------------------|

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000217-13-0



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-9800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA