



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **5 1 1 2**

BUENOS AIRES, **22 JUL 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014158-10-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, 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.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **5 1 1 2**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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 Dirección de Evaluación de Medicamentos, 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.

5
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.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

DISPOSICIÓN N° **5 1 1 2**

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

Por ello;

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 ARQUIMES y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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.

5.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5 1 1 2**

ARTICULO 3° - 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 4° - 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.

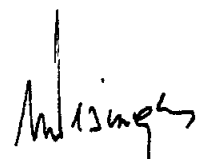
ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase 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 N°:1-0047-0000-014158-10-7

DISPOSICIÓN N°: **5 1 1 2**


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



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 1 1 2**

Nombre comercial: ARQUIMES

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: KEMEX S.A., NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ARQUIMES.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS ANILLADOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUSIONES) ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN

5.

8



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

Concentración/es: 100 mg de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/SC DILUÍDA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, TAPON DE GOMA,
PRECINTO

Presentación: envase con 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envase con 1 frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURAS ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 1 1 2**

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



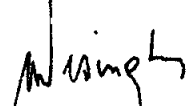
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N° 5 1 1 2


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.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-014158-10-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5112, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ARQUIMES

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: KEMEX S.A., NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: ARQUIMES.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO: ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS ANILLADOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUSIONES) ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

Concentración/es: 100 mg de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/SC DILUÍDA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, TAPON DE GOMA, PRECINTO

Presentación: envase con 1 frasco ampolla.

Contenido por unidad de venta: envase con 1 frasco ampolla.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURAS ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N°
▶ **56364**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
22 JUL 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5 1 1 2**


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

5 1 1 2



PROYECTO DE RÓTULO

**ARQUIMES
AZACITIDINA 100 mg**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Para administración subcutánea e intravenosa.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Contenido: 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina..... 100,00 mg
Manitol..... 100,00 mg

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Lote N°:

Vto.:

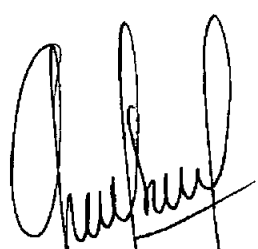
Certificado N°: XXXXX

Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A.

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs.As
(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629
www.microsules.com.ar


Srta. MONICA SUSANA GHALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA

5112



PROYECTO DE PROSPECTO

**ARQUIMES
AZACITIDINA 100 mg**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Para administración subcutánea e intravenosa.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina..... 100,00 mg
Manitol..... 100,00 mg

DESCRIPCION

El producto terminado se presenta como polvo liofilizado estéril para reconstitución como suspensión para inyección subcutánea o para reconstitución como solución con posterior disolución para inyección subcutánea o para reconstitución como solución con posterior disolución para infusión intravenosa.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC07

INDICACIONES

Azacitidina esta indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico: anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos anillados (si esta acompañada de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Azacitidina es un nucleósido de pirimidina análogo de la citidina. Se cree que el efecto antineoplástico de azacitidina se debe a la hipometilación del ADN y a la citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas de la médula ósea. La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in Vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede normalizar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerosas, que no responden a los mecanismos normales de control de proliferación. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina.

Se estudió la farmacocinética de la azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única 75 mg/m² y de una dosis

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APROBADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR MEDICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.A.



intravenosa (IV) única de 75 mg/m². La absorción de la azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 75 ± 403 ng/mL a la media hora. La disponibilidad de la azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la de la azacitidina administrada en forma intravenosa es aproximadamente del 89% de acuerdo con el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática vs. Tiempo. El volumen de distribución promedio seguido de una dosis intravenosa es de 76 ± 26 L. El clearance medio aparente es de 167 ± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41 ± 8 minutos.

Los estudios publicados indican que la vía de eliminación primaria de la azacitidina y sus metabolitos es la excreción urinaria. Luego de la administración IV de azacitidina radioactiva a pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta por heces en un periodo de tres días. La excreción media de la radioactiva en la orina luego de la administración subcutánea de ¹⁴C- azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de alimentación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones IV y SC, aproximadamente 4 horas.

Farmacología Clínica

En un estudio se comparó la seguridad la eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina más terapia de apoyo como un único tratamiento ("observaciones") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL). En el estudio se incluyeron pacientes con RA y RARS se cumplían con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrados de hematíes; recuento plaquetario < 50,0 x 10⁹ /L; necesidad de la transfusión de plaquetas; o pacientes neutropénico (ANC < 1,0 X 10⁹ /L) con infecciones que requerían tratamiento de antibióticos. Los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) no fueron incluidos.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m² durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m² si no se observaban efectos beneficiosos luego de los ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o se postergó teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observaciones se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si presentaban aumento en el número de blastos en la médula ósea, disminución de la hemoglobina, aumento en la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, o disminución plaquetaria, o si requería, o si requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requería tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, el criterio primario fue la tasa de respuesta (definida en el cuadro 1).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que algunos de los pacientes incluidos tenían diagnóstico de LMA al inicio del estudio, y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar (TdT) de todo los pacientes aleatorizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

Cuadro 1. Criterios de Respuesta.

		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMMoL
Respuesta total (RT) duración >4 Semanas	Médula	<5 % blastos				
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era normal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
19813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. JU. C. S. A.

5112



Respuesta parcial (RP), duración > 4 semanas	Médula	Sin Requerimientos	Disminución >50 % de blastos. Mejoría en la dispoiesis de la medula
	Sangre periférica	Recuperación > 50 % del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica. Para la CMMoI, si los leucocitos se encontraban elevados al inicio del tratamiento, una reducción >75 % en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.	

Para el grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2 % de todos los pacientes aleatorizados al grupo Azacitidina incluyendo LMA) la tasa de respuesta global (RC + RP) fue de 15,7 %, y fue significativamente mayor en comparación con la tasa de respuesta de 0% del grupo de observación. La mayoría de los pacientes que lograron RC o RP tenía 2 o 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%), y aumento en el número de blastos en la médula ósea o dependían de transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Azacitidina presentaron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90 % de los pacientes con respuesta al tratamiento presentaron estos cambios hacia el 5° ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 512 y 330 días respectivamente; y 75 % de los pacientes con respuesta al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el tratamiento. Todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA.

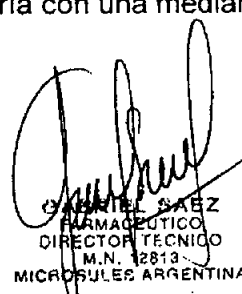
Los pacientes del grupo de observación que se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina (47 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 12,8 %.

Otro estudio clínico que incluyó pacientes con diagnóstico de RAEB, RAEB-T, CMMoL o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RT+RP) del 13,9 % utilizando criterios similares a los descritos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 810 y 340 días respectivamente, y 80 % de los pacientes con respuestas al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el estudio. El otro estudio abierto de grupo único pacientes con RAEB, RAEB-T o LMA y tratado con Azacitidina intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8 % una vez más con criterios similares a los descritos anteriormente. La media y mediana de las duraciones de las respuestas clínicas de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y 67 % de los pacientes con respuestas al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el estudio. En ambos estudios, todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA. El régimen de administración de Azacitidina en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.

También se observó beneficios en los pacientes que no alcanzaron el criterio para RP o mejor, pero se los consideró con "mejoría". Aproximadamente el 24 % de los pacientes tratados con Azacitidina experimentaron mejoría, y alrededor de 2/3 de ellos dejaron de depender de transfusiones. En el grupo de observación, solo un 6% de los pacientes los criterios para la mejoría, y ninguno de ellos dejó de depender de transfusiones. En los tres estudios, aproximadamente el 19 % de los pacientes alcanzó los criterios de mejoría con una mediana de duración de 195 días.

POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION Primer ciclo de tratamiento.


Srta. MONICA SUSANA QUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA

5112



La dosis inicial, tanto subcutánea como intravenosa, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m² diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamientos y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 o 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando. Deberá monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal (ver **PRECAUCIONES**), y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

Ajuste la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio

En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) > 3,0 x 10⁹/L, y plaquetarios > 75,0 x 10⁹/L, se deberá ajustar la dosis de las siguientes maneras, en función de los valores nadir para un ciclo determinado.

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
ANC (10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
<0,5	<25,0	50%
0,5-1,5	25,0-50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

En pacientes con valores leucocitarios <3,0 x 10⁹/L, ANC < 1,5 x 10⁹/L, o plaquetarios < 75 x 10⁹/L, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con lo valores mas bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se indica abajo excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y ANC mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60 %	15-30%	<15%
	%Dosis en el ciclo siguiente		
50-75 %	100%	50 %	33 %
>75 %	75 %	50%	33 %

Si se observan valores bajos, según el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio del ciclo precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea >25 % por encima de los valores nadir y en aumento. Si no se

[Signature]
 Sra. MONICA SUBANA GUALDI
 APODERADA

[Signature]
 GABRIEL SAEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 19813
 MICROSULES ARGENTINA



observa un aumento >25 % hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50 % de la dosis programada.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico valores inferiores a 20 mEq/L, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el BUN o la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

Administración en pacientes de edad avanzada

Se sabe que la Azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a la droga puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor propensión a padecer una disminución en la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal (Ver **PRECAUCIONES**).

PREPARACION

Azacitidina es una droga citotóxica, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las suspensiones de Azacitidina. Si la Azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lave bien inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas lave bien con agua. Cada frasco ampolla de Azacitidina es de uso único y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada frasco ampolla deberán descartarse adecuadamente.

Preparación para administración subcutánea

Azacitidina debe ser reconstituida en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyectable. El diluyente deberá inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar y rodar el frasco con fuerza hasta lograr una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ ml de Azacitidina.

Preparación para administrar subcutánea inmediata

Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas. El producto puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero deberá ser administrado dentro del término de 1 hora luego de su reconstitución.

Preparación para administración subcutánea retardada

El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. La dosis superior a 4 ml deben dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2°C-8°C) hasta 8 horas. Luego de retirarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea

Para obtener una suspensión homogénea, se debe suspender nuevamente el contenido de la jeringa, para lo cual se debe invertir la jeringa 2 a 3 veces y hacer rodar vigorosamente entre las palmas durante 30 segundos inmediatamente ante la administración.

Azacitidina suspensión se administra por vía subcutánea. La dosis superior a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada

Sra. MENCION SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR GENERAL
MICROBULAS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

5 1 1 2



inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,54 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.

Estabilidad de la suspensión

Azacitidina reconstituida para administración subcutánea puede conservarse por hasta 1 hora a 25 ° C o por 8 horas entre 2° C y 8° C.

Preparación para administración intravenosa

Reconstituir el número adecuado de frasco ampolla de Azacitidina para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada frasco con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución debe ser clara. Toda especialidad farmacéutica parenteral debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permita.

Extraer la cantidad requerida de Azacitidina solución para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50 – 100 ml de solución de lactato sódico compuesta (Ringer Lactato).

Incompatibilidad de la solución Intravenosa

Azacitidina es incompatible con soluciones de dextrosa al 5 %, Hespan, o soluciones con bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar a la tasa de degradación de Azacitidina, y por lo tanto deben evitarse.

Administración Intravenosa

Azacitidina solución se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un periodo de 10-40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de Azacitidina.

Estabilidad de la solución

Azacitidina reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25 ° C pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

Azacitidina no esta indicada para pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol. Esta contraindicación en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **PRECAUCIONES**)

ADVERTENCIAS

El tratamiento con azacitidina esta asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad. (Ver **PRECAUCIONES**)

Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que azacitidina es teratogénico en animales. Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. (Ver **PRECAUCIONES**).

Dado que Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se deberá tener precauciones en pacientes con enfermedades hepáticas. (Ver **PRECAUCIONES**). Azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadios avanzado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL BAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBULOS ARGENTINA
S.A. de S.C. S.A.

Raramente se han observado anomalías renales con el uso de Azacitidina. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a < 20 mEq/L o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse la dosis según se describe en **POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION**.

PRECAUCIONES

Análisis de laboratorio

El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán analizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes del ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores nadir (los valores más bajos) de acuerdo a lo descrito en **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**.

Deben realizarse exámenes bioquímicos de funcionalidad hepática y creatinina sérica previamente a la iniciación de la terapia.

Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina causó malformaciones congénitas en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados con Azacitidina en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar al paciente de potencial daño al feto. Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo.

Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. En estudios con animales, en ratones y ratas machos con tratamiento previo a la concepción, se observó un aumento de la pérdida embriofetal en las parejas femeninas. Las parejas mujeres de hombres que reciben Azacitidina no deberían quedar embarazadas.

Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% en la muerte intrauterina de los embriones (aumento en la absorción) luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m^2 (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m^2) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral de los ratones que recibieron azacitidina hasta el día 15 de gestación con dosis de $3\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ (aproximadamente el 4%- 16% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m^2).

En ratas, azacitidina fue claramente embriotóxica, cuando se administró IP en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6 mg/m^2 (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m^2); sin embargo, el tratamiento durante el período de preimplante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La azacitidina provocó múltiples anomalías fetales en ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/m^2 (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m^2) administrada en los días 9, 10, 11 o 12 de gestación. En este estudio, la azacitidina causa muerte fetal cuando se administró en dosis de $3\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por cría se redujo al 9% del grupo control a la dosis máxima en el día 9 de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías en las extremidades (micromelia, pie equino varo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías costales).

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
AUTORIZADA

GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 12883
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de B.C.A. S.



Lactancia

Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos son excretados en la leche materna, Dado el potencial tumorigénico mostrada para azacitidina en estudios en animales, y la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

Empleo en insuficiencias hepática y renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD o alteración de la función renal o hepática ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

La azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave pre-existente, por lo que se deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con azacitidina, raramente se informó coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/L. La azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (**VER CONTRAINDICACIONES**).

En los pacientes con alteración de la función renal deberá monitorearse de cerca la toxicidad ya que la azacitidina y sus metabolitos se excretan por vía renal (**VER POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Raramente se observaron alteraciones renales, desde el aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Asimismo, se observó acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato sérico a <20 mEq/L en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico <3 mEq/L) en pacientes con LCM tratados con azacitidina y etopósido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a <20 mEq/L o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse o suspenderse la dosis según se describe en la sección **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**.

Empleo en pediatría

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

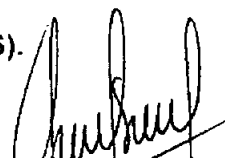
Empleo en geriatría

Del número total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, 62% fueron mayores de 65 años, 21% fueron mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, no existieron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes mayores de 65 años, en comparación a pacientes más jóvenes. Los datos de supervivencia de pacientes mayores a 65 años fueron consistentes con los resultados de supervivencia generales.

Es sabido que Azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por vía urinaria, y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente. Dado que los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar función renal disminuida, puede ser útil monitorear en ellos la funcionalidad renal. (**VER POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION, y ADVERTENCIAS**).

Raza y género


Srta. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULS ARGENTINA
S.A. de C.A. S.A.

No existieron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia de azacitidina entre pacientes masculinos y femeninos. Más del 90% de los pacientes en ensayos clínicos fueron caucásicos. Por lo tanto, no fue posible la comparación entre pacientes caucásicos y no caucásicos.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con azacitidina.

Un estudio in Vitro que se incubó azacitidina en fracciones de hígado humano reveló que la azacitidina puede metabolizarse por el hígado. No se ha estudiado si el metabolismo de la azacitidina puede verse afectado por inhibidores o inductores conocidos de las enzimas microsomales.

Se desconoce el potencial de inhibición de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Los estudios in Vitro con cultivos de hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1,0 μM a 100 μM no induce CYP 1A2, 2C19 6 3A4/5.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Azacitidina fue evaluado en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra a una dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m²), aproximadamente el 8% de la dosis recomendada en humanos en base a mg/m² administrada por vía intraperitoneal tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforeticular, pulmón, glándula mamaria y piel, en ratones tratados con dosis de Azacitidina IP de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas tratadas dos veces por semana con dosis de 15 o 60 mg/m² (aproximadamente 20-80% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en comparación con el control.

El potencial mutagénico y clastogénico de Azacitidina fue evaluado en sistemas bacterianos in Vitro con *Salmonella typhimurium* cepas TA100 y varias cepas de trpE8, *Escherichia coli* cepas WP14 Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en el ensayo in Vitro de mutación de genes en células de linfoma de ratón y células de linfoblasto humano; y en el ensayo de micronúcleo in Vitro en células L5178Y de linfoma de ratón y células embrión de hámster Syrian. Azacitidina resultó mutagénico en los sistemas celulares bacterianos y de mamíferos.

El efecto clastogénico de Azacitidina se demostró por la inducción del micronúcleo en células de ratón L5718Y y células de embrión de hámster Syrian.

La administración a ratones machos de dosis de Azacitidina de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) diariamente durante los 3 días previos a la copulación con ratones hembras resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas a dosis de 15-30 mg/m² (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) resultó la pérdida de peso de los testículos y epidídimos, y recuentos espermáticos disminuidos acompañados por tasas de embarazo disminuidas y aumento de la pérdida de los embriones en las parejas hembras. En un estudio relacionado, en ratas macho tratadas durante 16

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MIGRÓMULAS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



semanas con dosis de 24 mg/m², resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

REACCIONES ADVERSAS

Generalidades

Reacciones adversas descritas en otras secciones: anemia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, hipopotasemia, coma hepático.

Reacciones adversas más frecuentes (vía subcutánea o intravenosa): náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, eritema en el sitio de la inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes para la vía intravenosa también incluyeron: petequias, rigores, debilidad e hipopotasemia.

Reacciones adversas que frecuentemente (>2%) requirieron intervención clínica (vía subcutánea o intravenosa):

Interrupción de la dosis: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Suspensión de la dosis: leucopenia, neutropenia, neutropenia febril.

Reducción de la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los mismos no pueden compararse directamente con tasa de ensayos con otras drogas, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Azacitidina de pacientes en ensayos clínicos. Estos estudios incluyeron pacientes expuestos a 6 ciclos de tratamiento (aproximadamente 6 meses) o más, y pacientes expuestos a más de 12 ciclos de tratamiento (aproximadamente 1 año). Azacitidina fue estudiada principalmente en ensayos controlados con terapia de apoyo y en ensayos no controlados. La población en los estudios de administración subcutánea. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias promedio de 50 a 100 mg/m².

En otro estudio clínico, se expusieron a Azacitidina pacientes con MDS de alto riesgo (principalmente los subtipos RAEB y RAEB-T). Algunos de estos pacientes se expusieron a 6 o más ciclos, y otros por al menos 12 ciclos. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias de azacitidina de 75 mg/m².

A continuación se presentan los eventos adversos más frecuentes, según sistema u órgano, relacionados o no con la droga, observados en al menos el 5% de los pacientes tratados con Azacitidina en ensayos clínicos. Es importante tener en cuenta que la duración de la exposición fue más prolongada para el grupo tratado con Azacitidina que para el grupo de observación.

Hematológicos y linfáticos: Anemia, Anemia agravada, Leucopenia, Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia.

Gastrointestinales: Constipación, Diarrea, Disfagia, Distensión abdominal, Heces blandas, Dispepsia, Hemorragia bucal, Sangrado gingival, Náuseas, Vómitos, Estomatitis, Dolor abdominal.

Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIELA AREZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 42813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



Generales y en el sitio de administración: Dolor torácico, Hematoma, Dolor, Eritema, Granuloma, Erupción, Induración, Cambios en la pigmentación, Prurito, Edema o reacción en el sitio de la inyección; Malestar, Letargo, Pirexia, Fatiga, Hemorragia post-procedimiento.

Infecciones: Nasofaringitis, Neumonía, Infección de las vías aéreas superiores, Infección de las vías urinarias, Rinitis.

Metabólicos y nutricionales: Anorexia, Disminución del apetito, Disminución de peso, Hipopotasemia.

Músculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgias, Dolor en la pared del tórax, Mialgias.

Sistema nervioso: Letargo, Cefalea, Mareos.

Psiquiátricos: Ansiedad, Insomnio.

Renales y urinarios: Hematuria.

Respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, Disnea de esfuerzo; Dolor de laringofaríngeo.

Piel y tejido subcutáneo: Equimosis, Piel seca, Eritema, Erupción, Urticaria, Nódulos cutáneos, Petequias, Prurito.

Vasculares: Hematomas, Hipotensión, Hipertensión, Petequias.

En los estudios con administración de Azacitidina subcutánea, las reacciones adversas de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, constipación y eritema/reacción en el sitio de inyección, tendieron a incrementar su incidencia con dosis mayores de Azacitidina. Los eventos adversos que tendieron a ser más pronunciados durante los primeros 1 ó 2 ciclos de tratamiento SC comparado con ciclos posteriores incluyeron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema/dolor/hematoma/reacción en el sitio de la inyección, constipación, petequias, mareos, ansiedad, hipopotasemia e insomnio. No ocurrieron reacciones adversas que aumentaran su frecuencia con el curso del tratamiento.

En general, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios IV y SC. Los eventos adversos que parecieron estar específicamente asociados con la administración IV incluyeron: reacciones en el sitio de infusión (por ejemplo, eritema o dolor) y reacciones en el sitio de aplicación del catéter (por ejemplo, infección, eritema o hemorragia).

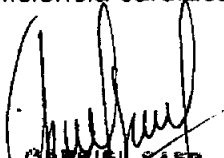
En ensayos clínicos, con administración de Azacitidina tanto SC o IV, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias, con una tasa de frecuencia menor al 5%.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, esplenomegalia.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, miocardiopatía congestiva.

Trastornos oculares: Hemorragia del ojo.


 Srta. MÓNICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.R.L. de S. M. de B.



Trastornos gastrointestinales: diverticulitis, hemorragias gastrointestinales, melena, abscesos perirectales.

Trastornos generales y en el sitio de administración: hemorragia en el sitio del catéter, deterioro general de la condición física, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Trastornos hepatobiliares: colecistitis.

Trastorno del sistema inmunológico: shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: abscesos en las extremidades, infecciones bacterianas, celulitis, blastomycosis, infecciones en el sitio de la inyección, sepsis por Klebsiella, sepsis neutropénica, faringitis por estreptococos, neumonía por Klebsiella, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, infección por estafilococos, toxoplasmosis.

Trastornos del metabolismo y nutrición: Deshidratación.

Trastornos del tejido conjuntivo y del músculo esquelético: Dolor óseo agravado, debilidad muscular, dolor cervical.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: leucemia cutis.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragias intracraneales.

Trastornos renales y urinarios: Dolor en la región inguinal, insuficiencia renal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Hemoptisis, infiltrados pulmonares, neumonitis, distrés respiratorio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hypoderma gangrenoso, exantema prurítico, induración de la piel.

Procedimientos médicos y quirúrgicos: colecistectomía.

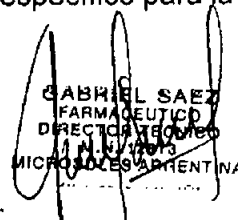
Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática.

En la experiencia post-venta, las reacciones adversas identificadas en reportes espontáneos fueron similares a las reportadas durante los ensayos clínicos con Azacitidina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Solo se informo un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi cuatro veces la dosis inicial recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir terapia en apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación de la Azacitidina.


Sra. MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MICROFARMACIAS ARGENTINA

5 1 1 2



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

Hospital de Pediatría R. Gutierrez Tel: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Juan A. Fernández Tel: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN

Azacidina (azacidina inyectable) se presenta como polvo liofilizado en frasco ampolla para un sólo uso de 100 mg en envase de cartón conteniendo 1 frasco ampolla

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

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

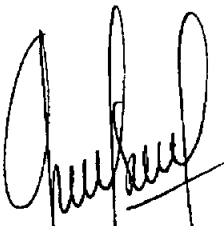
Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A.

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs.As
(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629
www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión: .../.../...


D^{ra}. MONICA SUSANA GUALDI
APODIADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA