



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **2807**

BUENOS AIRES, **28** MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014125-09-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar 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. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **2807**

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.

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

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

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

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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **2807**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- 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 AZATID 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 LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

ARTICULO 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



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **2807**

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. Inscribese 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°:1-0047-0000-014125-09-6

DISPOSICIÓN N°:

2807


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2807**

Nombre comercial: AZATID

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AZATID .

Clasificación ATC: L01BC07 .

Indicación/es autorizada/s : ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

MIELODISPLASICO. ANEMIA REFRACTARIA O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUSIONES) ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

Concentración/es: 100 MG / AMP de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 MG / AMP.

Excipientes: MANITOL 100 MG / AMP.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / SUBC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA


Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMP AMBIENTE HASTA 30 °C; EN ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

2807


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.






2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2807**


DR. CARLOS CHALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

46 2807

9. PROYECTO DE RÓTULOS

**AZATID
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE
(AZACITIDINA 100 MG)
Envase x 1 frasco ampolla**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

Azacitidina	100,000 mg
Manitol	100,000 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: Los viales deberán mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

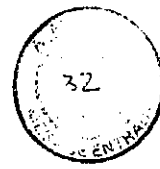
Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417DXH

Director Técnico: **LORENA NATALIA DURANTE** Matrícula 13.291
Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica n.º 13.291
Directora Técnica



2807

8. Proyecto de prospecto

**AZATID
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES
(AZACITIDINA 100 MG)**

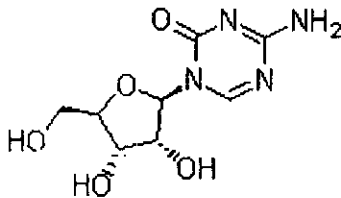
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA: Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

5- Azacitidina	100,000 mg
Manitol	100,000 mg

DESCRIPCIÓN:

Azatid contiene Azacitidina, que es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. La Azacitidina es la 4-amino-1-β-d-ribofuranosil-s-trizin-2(1h)-ona. Su fórmula estructural es la siguiente:



Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₅. El peso molecular es 224. La Azacitidina es un sólido de coloración blanca o hueso.

La Azacitidina es insoluble en acetona y metiletilcetona; ligeramente soluble en etanol/agua (50/50), propilenglicol y polietilenglicol; moderadamente soluble en agua, octanol hidrosaturado, dextrosa al 5% en agua, N-metil-2-pirrolidona, solución salina y polisorbato 80 al 5% en agua; y soluble en dimetilsulfoxido (DMSO).

Azatid se presenta en forma estéril para reconstitución como suspensión para inyecciones subcutáneas o para reconstitución como solución con posterior dilución para infusión intravenosa. Los viales de Azatid contienen 100 mg de Azacitidina y 100 mg de manitol como polvo liofilizado estéril.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Código ATC: L01BC07

INDICACIONES:

esta indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico: anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos al provocar una hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea.

La concentración de Azacitidina requerida para la inhibición máxima de la mutilación del ADN in Vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos 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 la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a Azacitidina Aspen.

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

288807

Farmacocinética:

Se estudio la farmacocinética de la Azacitidina en seis pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 75 mg/m² y de una dosis intravenosa (IV) única de 75/m². La absorción de la Azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml a la 0.5 hora. La biodisponibilidad de la Azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la de Azacitidina administrada en forma intravenosa es aproximadamente del 89%, de acuerdo con el área bajo la curva de la concentración plasmática. El volumen promedio de distribución seguido de una dosis intravenosa es de 76 ± 26 l. El aclaramiento medio aparente es de 167 ± 49 l/hora y la vida media despea 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 la Azacitidina radioactiva a 5 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta en heces en un periodo de tres días. La excreción media de la radioactividad en orina luego de la administración subcutánea de 14C-Azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de eliminación de la radioactividad total (Azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones IV y SC, de aproximadamente 4 horas.

Poblaciones especiales:

No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática o renal, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la Azacitidina (ver contraindicaciones, precauciones y posología y forma de administración)

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

En un estudio clínico aleatorio, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros de los Estados Unidos, se comparo la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina mas tratamiento de soporte solo en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB_T), y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). En el estudio se incluyeron pacientes con AR y ARSA que cumplieran con uno o mas de los siguientes criterios: necesidad de trasfusión de concentrado de hematíes; recuento plaquetario; necesidad de transfusión de plaquetas; p pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no serian incluidos. El cuadro 1 resume las características demográficas y de las enfermedades al inicio del estudio, ambos grupos fueron muy similares.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m² durante 7 días cada cuatro semanas. 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 observación se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si se presentaban aumento en el numero de blastos en la medula ósea, disminución de la hemoglobina, aumento en la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, o disminución plaquetaria, o si se requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requiriera tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, se determinó como criterio de valoración primario la tasa de respuesta (definida en el cuadro 2).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) hallo que 19 de los 191 pacientes incluidos en el estudio, presentaban un diagnóstico de LMA en condiciones basales y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar de todos los pacientes aleatorios. Aproximadamente el 55% de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina Aspen.

Cuadro 1. Características basales demográficas y de las enfermedades.

	Azacitidina (N=99)	Observación (N=92)
Sexo (n%)		
Hombres	72 (72.7)	60 (65.2)
Mujeres	27 (27.3)	32 (34.8)
Raza (n%)		
Blanca	93 (93.9)	85 (92.4)
Negra	1 (1.0)	1 (1.1)
Latinos	3 (3.0)	5 (5.4)
Asiáticos/orientales	2 (2.0)	1 (1.1)
Edad (años)		
N	99	91

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

Media ± SD	67.3 ± 10.39	68.0 ± 10.23
Rango	31-92	35-88
Diagnostico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)		
AR	21 (21.2)	18 (19.6)
ARSA	6 (6.1)	5 (5.4)
AREB	38 (38.4)	39 (42.4)
AREB_T	16 (16.2)	14 (15.2)
LMMC	8 (8.1)	7 (7.6)
LMA	10 (10.1)	9 (9.8)
Productos de transfusión utilizado en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)		
Cualquier producto transfusional	70 (70.7)	59 (64.1)
Concentrado de hematies, humano	66 (66.7)	55 (59.8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15.2)	12 (13.0)
Hetastarch (expansor del plasma)	0 (0.0)	1 (1.1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1.0)	0 (0.0)
otros	2 (2.0)	2 (2.2)

Cuadro 2. Criterios de respuesta

	AR	ARSA	AREB	AREB_T	LMMC
Respuesta completa (RC) duración ≥ 4 semanas	Medula	< 5% blastos			
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica			
Respuesta parcial (RP) duración ≥ 4 semanas	Medula	Sin requerimientos de medula.		Disminución ≥ 50% de blastos. Mejoría en la dishematopoyesis medular	
	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 LMMC, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción ≥ 75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.			

La tasa de respuesta total (RC+RP) de 15,7% del grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2 % de todos los pacientes aleatorizados al grupo Aspen, incluyendo LMA) fue superior de manera estadísticamente significativa a la tasa de respuesta del 0% del grupo de observación ($p < 0,0001$) (cuadro 3). La mayoría de los pacientes con RC o RP tenía 2 o 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%; 11/14), y un elevado número de blastos en la medula ósea o dependían de transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Azacitidina presentaron una disminución en el porcentaje de blastos en la medula ósea, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90% de los pacientes que respondieron al tratamiento comenzaron a presentar estos cambios a partir del 5° ciclo del tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana 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.

Cuadro 3. Tasas de respuesta.

	Azacitidina Aspen	Observación antes del cruce (N=83)
--	-------------------	------------------------------------

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M N: 13.291
Directora Técnica

Respuesta	N (%)	N (%)	Valor P
Total (RC+RP)	14 (15.7)	0 (0.0)	(<0.0001)
Completa (RC)	5 (5.6)	0 (0.0)	(0.06)
Parcial (RP)	9 (10.1)	0 (0.0)	--

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 %.

Se realizó otro estudio, multicéntrico, abierto y de grupo único que incluyó a 72 pacientes con diagnóstico de AREB, AREB_T, LMMC o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RC+RO) del 13,9%, utilizando criterios similares a los descriptos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 810 y 430 días respectivamente; y el 80% de los pacientes con respuesta clínica de la RP o mejor se finalizó el estudio. En otro estudio abierto de grupo único con 48 pacientes con AREB, AREB_T o LMA y tratados con Azacitidina intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8%, una vez más con criterios similares a los descriptos anteriormente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y el 67% de los pacientes con respuesta al tratamiento aun tenía 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 beneficio 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 5 de 83 pacientes cumplieron 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.

Las tasas de respuesta estimadas fueron similares independientemente del sexo y de la edad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Primer ciclo del tratamiento:

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 tratamiento y si no se han producido efectos tóxicos distintos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse más de 4 ciclos.

El tratamiento se puede continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente (ver precauciones), y si es necesario retrasar o reducir la dosis según se describe a continuación.

Ajuste de 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, recuento absoluto de neutrófilos >1,5 x 10⁹/l, y plaquetarios >75,0 x 10⁹/l, se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de las cifras de recuento más bajas (nadir) para cualquier ciclo dado.

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
Recuento absoluto de neutrófilos (x 10 ⁹ /l)	Plaquetas (x 10 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 basales de recuento leucocitario <3,0 x10⁹/l, recuento absoluto de neutrófilos <1,5 x 10⁹/l, o recuento plaquetario <75,0 x 10⁹/l, se deberá ajustar la dosis de acuerdo con los valores más bajos (nadir) y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir, según se indica a continuación, excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (el porcentaje de granulocitos maduros es mayor y el recuento absoluto de neutrófilos es mayor que al inicio de

36 2809

dicho curso de tratamiento) en el ciclo siguiente, 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 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% 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 a valores inferiores a 20mEq/l, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el nitrógeno ureico en sangre o de 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).

Administración en pacientes de edad avanzada:
 Se sabe que la Azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que reproduzcan reacciones de toxicidad en respuesta a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tiene una mayor probabilidad de presentar una reducción de la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal en dichos pacientes. (ver precauciones).

PREPARACIÓN:
 Azacitidina es un fármaco citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de Azacitidina (ver manipulación y eliminación).
 Si, una vez reconstituido, Azacitidina entra en contacto con la piel, lave la zona minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata. Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profusamente con agua.
 El vial de Azacitidina es para un solo uso y no contiene conservantes. Los restos de producto sobrante de cada vial se deben eliminar de forma apropiada. No guarde el producto sobrante para administraciones posteriores.

Preparación para administración subcutánea:
 Azacitidina se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml. de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25mg/ml de Azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:
 Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar en un plazo máximo de 1 hora tras la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea diferida:
 El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2°C- 8°C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
 CECILIA N. DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.291
 Directora Técnica

Administración subcutánea:

A fin de obtener una suspensión homogénea, es necesario volver a suspender el contenido de la jeringa invirtiéndola 2-3 veces y hacerla rodar vigorosamente entre las palmas de las manos durante 30 segundos, inmediatamente antes de la administración.

La suspensión de Azacitidina se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previo, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituido para administración subcutánea, Azacitidina se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C o hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C.

Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir el número adecuado de viales de Azacitidina para alcanzar la dosis deseada.

Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta que todos los clidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de Azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser clara. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para ver partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Extraer la cantidad requerida de solución de Azacitidina para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de 0,9% cloruro de sodio para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

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

Administración intravenosa:

Azacitidina en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de una hora tras la reconstitución del vial de Azacitidina Aspen.

Estabilidad de la solución:

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

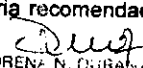
CONTRAINDICACIONES:

Azacitidina está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azacitidina o al manitol. Esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estado avanzado (ver precauciones)

ADVERTENCIAS:**Embarazo afectos teratogénicos: embarazo categoría D**

Azacitidina puede causar daños fetales si se administra en una mujer embarazada. Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia en la muerte embrionaria intrauterina (aumento en la resorción) del 44% luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²) de Azacitidina en el día 10 de gestaciones. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral en los ratones que recibieron Azacitidina hasta el día 15 de gestación a una dosis 3-12 mg/m² (aproximadamente el 4%-16% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²).

En ratas la administración de IP de Azacitidina en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²) fue claramente embriotóxica; sin embargo, el tratamiento durante el periodo de pre-implante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La Azacitidina provocó múltiples anomalías en los fetos de ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/ m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/ m²)


LORENA N. DURÁN
Farmacéutica M N: 13.091
Directora Técnica

administrada el día 9, 10, 11 o 12 de la gestación. En este estudio la Azacitidina causo muerte fetal cuando se administro en dosis de 3-12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación. El número de animales vivos por camada se redujo al 9% con respecto a los controles en los casos en los que se administro la dosis más alta en el día 9 de gestación. La anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (macromelia, pie equinovaro, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastroquisis, edema y anomalías costales).

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 del potencial daño al feto.

Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.

Administración en varones:

Se debe advertir a los hombres que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina (ver precauciones: carcinogenesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad, en relación con los efectos de la exposición a la Azacitidina en la fertilidad masculina y la viabilidad del feto).

PRECAUCIONES:

El tratamiento con Azacitidina esta asociado con neutropenia y trombocitopenia. Se deberá realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores nadir (los valores mas bajos) obtenidos de acuerdo a los descrito en posología y forma de Administración.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y deterioro 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, se han comunicado casos raros de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis especialmente en pacientes con albúmina basal <30g/l. La Azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estado avanzado. (ver contraindicaciones).

Se han comunicado casos raros de alteraciones renales, que variaban desde una elevación de las concentraciones sericas de creatinina hasta la insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con Azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapicos para enfermedades distintas a los SMD.

Raramente se observan alteraciones renales desde el aumento de creatinina serica a insuficiencia renal y muerte en pacientes tratados con Azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapicos para otras patologías. Además, se observo acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato serico a <20 mEq/l en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio serico >3 mEq/l) en 5 pacientes con LMC tratados con azacitidina etoposido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato serico a <20Eq/l o aumentos del nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina serica, deberá reducirse o mantenerse la dosis según describe en la sección posología y forma de administración.

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 posología y forma de administración)

Información para los pacientes:

Los pacientes que padezcan cualquier tipo de enfermedad hepática o renal subyacente deben informar de ello a su medico. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina Aspen. Se debe recomendar a los hombres que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina Aspen.

Pruebas de Laboratorio:

Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos, tantos como sean necesarios, para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento, se deben efectuar análisis de las pruebas de función hepática y de las concentraciones sericas de creatinina.

LORENA RUBIAN
Farmacéutica M. N. 12.990
Directora Técnica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Se evaluó el potencial carcinogénico de la Azacitidina en ratas y ratones. La Azacitidina indujo tumores de sistema hematopoyético en ratones hembras tras su administración a dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) por vía IP tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una mayor incidencia de tumores en el sistema linforreticular, de pulmón, de glándula mamaria y de piel en ratones tratados con Azacitidina por vía IP a dosis de 2,0 MG/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) una vez por semana durante 50 semanas. En un estudio de evaluación del potencial de génesis tumoral, realizado con ratas a las que se administró Azacitidina dos veces por semana a dosis de 15 o 60 mg/m² (aproximadamente el 20-80% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) se observó una mayor incidencia de tumores testiculares que en los controles.

El potencial mutagénico y clastogénico de la Azacitidina fue evaluado in Vitro en sistemas bacterianos constituidos por cepas TA100 de *Salmonella typhimurium*, varias de *trpE8* y cepas WP14 pro, WP3101P, WP3104P y CC103 de *Escherichia coli*; en un ensayo de mutación genética anterograda in Vitro en células murinas de linfoma (ratón) y en células linfoblastas humanas; y en un ensayo in Vitro de micro núcleos en células murinas de linfoma L5178Y y células de embriones de hámster sirio. La Azacitidina fue mutágeno tanto en sistemas celulares bacterianos como en los de mamíferos. El efecto clastogénico de Azacitidina quedó demostrado por la inducción de micronúcleos en las células L5178Y murinas y en las células embrionarias de hámster sirio.

La administración de Azacitidina en ratones macho a una dosis diaria de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en seres humanos en mg/m²) durante tres días antes del apareamiento con hembras no tratadas dio lugar a una disminución de la fertilidad y a una pérdida de la cría durante posterior desarrollo embrionario y postnatal. El tratamiento en ratas macho administrado tres veces por semana durante 11 o 16 semanas en dosis de 15 a 30 mg/m² (aproximadamente el 20-40% de la dosis diaria recomendada en seres humanos en mg/m²) dio lugar a una reducción del peso de los testículos y epidímos, así como a una disminución del recuento de espermatozoides, acompañada de un descenso de las tasas de embarazo y de un incremento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas con ellos. En un estudio relacionado, la administración durante 16 semanas a ratas macho de dosis de 24 mg/m² se observó un aumento del número de embriones anormales en las hembras apareadas con ellos, examinadas en el día 2 de gestación.

Embarazo:

Efectos teratógenos: categoría de riesgo D (ver advertencias)

Lactancia:

Se desconoce si la Azacitidina o sus metabolitos se excretan con la leche materna. Dada la capacidad para generar tumores de la Azacitidina observada en estudios con animales y el potencial de reacciones adversas graves, las mujeres tratadas con Azacitidina no deben amamantar.

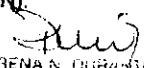
Administración pediátrica:

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de la Azacitidina en pacientes pediátricos.

Administración en pacientes de edad avanzada:

Del total de los pacientes incluidos en los estudios clínicos descritos en FARMACOLOGIA CLINICA, el 62% tenía una edad igual o superior a 65 años y el 21% tenía una edad igual o superior a 75 años. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, la frecuencia de aparición de eventos adversos observados en los pacientes de edad igual o superior a 65 años no presentó diferencias relevantes en comparación con los pacientes de menor edad.

Se sabe que la Azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones, y el riesgo de que se produzcan reacciones de toxicidad en respuesta a la droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar una disminución en la función renal, es importante realizar monitoreos de la misma (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.29
Directora Técnica

40

2807

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Azacitidina. Un estudio in Vitro en el que se incubo Azacitidina en fracciones de hígado humano, revelo que la Azacitidina puede metabolizarse en 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 AM no induce a las enzimas CYP 1A2, 2C19 o 3A4/5.

REACCIONES ADVERSAS:

Generalidades:

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

Reacciones adversas más frecuentes (>2%) que dan lugar a intervención clínica (vía subcutánea o intravenosa):

Interrupción del tratamiento: leucopenia (5,0%), trombocitopenia (3,6%), neutropenia (2,7%).

Retraso de la dosis: Leucopenia (4,5%), neutropenia febril (2,7%).

Reducción de la dosis: leucopenia (4,5%), neutropenia (4,1%), trombocitopenia (3,2%).

Discusión de la información sobre las reacciones adversas:

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Azacitidina de 268 pacientes, incluyendo a 116 pacientes expuestos a 6 ciclos de tratamiento (aproximadamente 6 meses) o mas, y 60 pacientes expuestos a mas de 12 ciclos de tratamiento (aproximadamente 1 año). Azacitidina fue estudiada principalmente en ensayos controlados con tratamiento de soporte y en ensayos no controlados (n= 150 y n=118, respectivamente). La población en los estudios de administración subcutánea (n=220) tenia entre 23 a 92 años (media 66,4 años), 68% eran hombres, 94% de raza blanca, y con SMD o LMA. La población en el estudio de administración intravenosa (n=48) tenia entre 35 a 81 años (media 63,1 años), 65% hombres, y 100% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis medias diarias comprendidas entre 50 a 100 mg/m².

El cuadro que figura a continuación muestra las reacciones adversas mas frecuentes, independientemente de si los investigadores los consideraron relacionados con el fármaco o no; estos acontecimientos aparecieron en al menos el 5% del conjunto combinado de pacientes tratados con Azacitidina en el ensayo controlado con tratamiento de soporte de la exposición fue mayor en el grupo tratado con Azacitidina que en el grupo sometido a observación: la administración de Azacitidina tuvo lugar durante una media de 11,4 meses mientras que el tiempo medio en el grupo de observación fue de 6,1 meses.

Cuadro 4: reacciones adversas más frecuentes (≥ 5% de todos los pacientes tratados con Azacitidina)

Termino preferido	Todos Azacitidina (N=220)	Observación (N=92)
Al menos un efecto adverso surgido durante el tratamiento	219 (99.5)	89 (96.7)
Nauseas	155 (70.5)	16 (17.4)
Anemia	153 (69.5)	59 (64.1)
trombocitopenia	144 (65.5)	42 (45.7)
Vómitos	119 (54.1)	5 (5.4)
Pirexia	114 (51.8)	28 (30.4)
Leucopenia	106 (48.2)	27 (29.3)
Diarrea	80 (36.4)	13 (14.1)
Fatiga	79 (35.9)	23 (25.0)
Eritema en el sitio de la inyección	77 (35.0)	0
Constipación	74 (33.6)	6 (6.5)

[Signature]
LORENA N. DURAN
Farmacéutica M.N. 13.29
Directora Técnica

41

2807

Neutropenia	71 (32.3)	10 (10.9)
Equimosis	67 (30.5)	14 (15.2)
Tos	65 (29.5)	14 (15.2)
Disnea	64 (29.1)	11 (12.0)
Decaimiento	64 (29.1)	19 (20.7)
Escalofríos	56 (25.5)	10 (10.9)
Petequias	52 (23.6)	8 (8.7)
Dolor en el sitio de la inyección	50 (22.7)	0
Artralgia	49 (22.3)	3 (3.3)
Cefalea	48 (21.8)	6 (6.5)
Anorexia	45 (20.5)	6 (6.5)
Dolor en una extremidad	44 (20.0)	5 (5.4)
Faringitis	44 (20.0)	7 (7.6)
Dolor de espalda	41 (18.6)	7 (7.6)
Contusión	41 (18.6)	5 (5.4)
Mareo	41 (18.6)	5 (5.4)
Edema periférico	41 (18.6)	10 (10.9)
Eritema	37 (16.8)	4 (4.3)
Dolor precordial	36 (16.4)	5 (5.4)
Epítasis	36 (16.4)	9 (9.8)
Neutropenia febril	36 (16.4)	4 (4.3)
Mialgia	35 (15.9)	2 (2.2)
Perdida de peso	35 (15.9)	10 (10.9)
Dolor abdominal	34 (15.5)	12 (13.0)
Palidez	34 (15.5)	7 (7.6)
Nasofaringitis	32 (14.5)	3 (3.3)
Edema con fovea	32 (14.5)	9 (9.8)
Lesiones cutáneas	32 (14.5)	8 (8.7)
Disnea de esfuerzo	31 (14.1)	15 (16.3)
Hematomas en el sitio de la inyección	31 (14.1)	0
Exantema	31 (14.1)	9 (9.8)
Reacción en el sitio de la inyección	30 (13.6)	0
Ansiedad	29 (13.2)	3 (3.3)
Disminución del apetito	28 (12.7)	8 (8.7)
Fatiga agravada	28 (12.7)	4 (4.3)
Hipopotasemia	28 (12.7)	
Infección de las vías aéreas superiores	28 (12.7)	4 (4.3)
Prurito	27 (12.3)	11 (12.0)
Dolor a la palpación abdominal	26 (11.8)	1 (1.1)
Depresión	26 (11.8)	7 (7.6)
Tos productiva	25 (11.4)	4 (4.3)
Insomnio	24 (10.9)	4 (4.3)
Malestar	24 (10.9)	1 (1.1)
Dolor en la región superior del abdomen	23 (10.5)	3 (3.3)
Crepitantes pulmonares	23 (10.5)	8 (8.7)
Aumento de la sudoración	23 (10.5)	2 (2.2)
Soplo cardíaco	22 (10.0)	8 (8.7)
Rinorrea	22 (10.0)	2 (2.2)
Hemorragia gingival	21 (9.5)	4 (4.3)
Linfadenopatía	21 (9.5)	3 (3.3)
Herpes simples	20 (9.1)	5 (5.4)
Hematoma	19 (8.6)	0
Sudoración nocturna	19 (8.6)	3 (3.3)
Estertores pulmonares	19 (8.6)	8 (8.7)
Taquicardia	19 (8.6)	6 (6.5)
Sibilancias	19 (8.6)	2 (2.2)
Celulitis	18 (8.2)	4 (4.3)
Disuria	18 (8.2)	2 (2.2)
Disminución de ruidos respiratorios	17 (7.7)	1 (1.1)


42 2807

Letargo	17 (7.7)	2 (2.2)
Petequias en la mucosa oral	17 (7.7)	3 (3.3)
Estomatitis	17 (7.7)	0
Infección de las vías urinarias	17 (7.7)	5 (5.4)
Edema periférico	16 (7.3)	5 (5.4)
Dispepsia	15 (6.8)	4 (4.3)
Hemorroides	15 (6.8)	1 (1.1)
Hipotensión	15 (6.8)	2 (2.2)
Prurito en el sitio de la inyección	15 (6.8)	0
Reacción a las transfusiones	15 (6.8)	0
Derrame pleural	14 (6.4)	6 (6.5)
Distensión abdominal	13 (5.9)	4 (4.3)
Calambres	13 (5.9)	3 (3.3)
Hemorragia post-procedimiento	13 (5.9)	1 (1.1)
Goteo postnasal	13 (5.9)	3 (3.3)
Roncus	13 (5.9)	2 (2.2)
Sincope	13 (5.9)	5 (5.4)
Urticaria	13 (5.9)	1 (1.1)
Anemia agravada	12 (5.5)	5 (5.4)
Heces blandas	12 (5.5)	0
Congestión nasal	12 (5.5)	1 (1.1)
Atelectasia	11 (5.0)	2 (2.2)
Dolor en la pared del tórax	11 (5.0)	0
Piel seca	11 (5.0)	1 (1.1)
Disfagia	11 (5.0)	2 (2.2)
Disnea exacerbada	11 (5.0)	3 (3.3)
Hipostesia	11 (5.0)	1 (1.1)
Granuloma en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Cambios en la pigmentación en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Hinchazón en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Hemorragia en la boca	11 (5.0)	1 (1.1)
Dolor post procedimiento	11 (5.0)	2 (2.2)
Sinusitis	11 (5.0)	3 (3.3)
Nódulo cutáneo	11 (5.0)	1 (1.1)
Ulceración de la lengua	11 (5.0)	2 (2.2)

1. Media de exposición a Azacitidina = 11,4 meses media de tiempo en el brazo de observación= 6,1 meses.
2. Múltiples informes del mismo término preferido para un mismo paciente se cuentan una sola vez en cada grupo de tratamiento.
3. Incluye los acontecimientos en todos los pacientes expuestos a Azacitidina, incluidos los pacientes del grupo sometido a observación tras su cambio al grupo tratado con Azacitidina
4. Incluye los acontecimientos comunicados solamente durante el periodo de observación; excluye todos los acontecimientos comunicados tras el cambio al grupo tratado con Azacitidina Aspen.

En la administración SC de Azacitidina la incidencia de las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento tendía a aumentar a medida que se incrementaba la dosis de Azacitidina Aspen. Las náuseas, los vómitos, el eritema, los hematomas y dolor en el lugar de inyección, el estreñimiento, los escalofríos, las petequias, el mareo, la ansiedad, la Hipopotasemia, el insomnio, la epistaxis y los estertores pulmonares tendían a ser mas marcados durante los primeros 1-2 ciclos del tratamiento con Azacitidina Aspen, en comparación con los ciclos posteriores. No hubo ninguna reacción adversa cuya frecuencia aumentase a lo largo del periodo de tratamiento. No parecieron existir diferencias importantes entre ambos sexos en cuanto a la aparición de reacciones adversas.

2008/07/17


 LORENA N. DURÁN
 Farmacéutica M.N.: 13.291
 Directora Técnica

280

En general las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios de administración intravenosa y subcutánea. Las reacciones adversas que parecieron estar específicamente asociadas a la vía de administración intravenosa incluyeron reacciones en el sitio de la infusión (por ejemplo eritema o dolor) y reacciones en el sitio de aplicación del catete (por ejemplo, infección, eritema o hemorragia).

En los estudios clínicos de Azacitidina subcutánea o intravenosa, se observaron las siguientes reacciones adversas graves en una tasa de <5% (no incluidas en el cuadro 4).

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

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

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 sistemática.

Trastornos hepato biliares: colecistitis.

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: abscesos en las extremidades, infecciones bacterianas, blastomicosis, infección en el sitio de la inyección, sepsis por klebsiella, faringitis por estreptococos, sepsis, neumonía por klebsiella, bacteremia 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 de cuello.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: leucemia cutis

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, hemorragia intracraneal.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, dolor en la región renal, insuficiencia renal.

Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales: hemoptisis, infiltración pulmonar, neumonitis, dificultad respiratoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pioderma gangrenoso, eritema pruriginoso induración de la piel.

Procedimientos médicos y quirúrgicos: colecistectomía.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

SOBREDOSIFICACION:

Solo se informo un caso de Sobredosificación con Azacitidina Aspen, durante los estudios clínicos. Un paciente presento nauseas 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 administro la dosis adecuada al día siguiente. En caso de Sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la Sobredosificación con Azacitidina Aspen.

Ante la eventualidad de un Sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

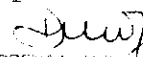
Conservar los viales no reconstituidos a 25°C. Se permiten oscilaciones de temperatura de 15-30 °C.

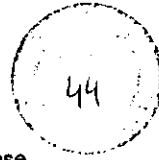
MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN:

Se deben aplicar los procedimientos pertinentes para la adecuada manipulación y eliminación de los fármacos anticancerosos.

PRESENTACIÓN:

Azacitidina (Azacitidina polvo liofilizado) se presenta como polvo liofilizado en viales para un solo uso de 100 mg en envase de cartón con 1 vial.


 LGRENA N. DUBOVI
 Farmacéutica M. N. 13.28
 Directora Técnica



2807

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto en su envase original en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C. Una vez reconstituido el producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2°C- 8°C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Nazarre 3446/54 C1417DXH

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291

Laboratorio Aspen SA Remedios 3439 1407 Capital

Certificado nro. xxxxx

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N: 13.291
Directora Técnica



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-014125-09-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2807, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AZATID

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: AZATID.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO ..ANEMIA REFRACTARIA O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

TRANSFUSIONES)ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS ,
ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

Concentración/es: 100 MG / AMP de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 MG / AMP.

Excipientes: MANITOL 100 MG / AMP.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV / SUBC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON
DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 36 meses


Forma de conservación: CONSERVAR A TEMP AMBIENTE HASTA 30 °C; EN ENVASE
ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado N° 55580, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los 28 días del mes de MAY 2010 de 2010, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2807


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.