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

DISPOSICIÓN Nº

2974

BUENOS AIRES, 13 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019581-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO KEMEX 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de

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

DISPOSICIÓN Nº 2974

Gestión de Información Técnica.

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 dicha área 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General 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 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 2974

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 AZACITIDINA KEMEX y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO KEMEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 2974

norma legal vigente.

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

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

ARTICULO 7º: Regístrese. 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019581-12-2

DISPOSICIÓN Nº: 2974

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2974

Nombre comercial: AZACITIDINA KEMEX.

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIO KEMEX S.A.).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: AZACITIDINA KEMEX.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS QUE NO SE CONSIDERAN APTOS PARA EL TRASPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYETICAS Y QUE PADECEN: SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) INTERMEDIOS 2 Y DE ALTO RIESGO, SEGUN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACION PRONOSTICA (IPSS). LEUCEMIA MIELOMONOCITICA (LMMC) CON EL 10 AL 29% DE BLASTOS

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

MEDULARES SIN TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVOS. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CON 20 AL 30% DE BLASTOS Y DISPLASIA MULTILINEA SEGUN LA CLASIFICACION DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

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: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 2974

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 2974

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

Kemex
Laboratorio

A.N.M.A.T.
FOLIO
46
MESA DE ENTRADAS

Prospecto: información para el paciente

Azacitidina Kemex polvo liofilizado para inyectable
Azacitidina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Azacitidina Kemex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Azacitidina Kemex
3. Cómo usar Azacitidina Kemex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Azacitidina Kemex
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Azacitidina Kemex y para qué se utiliza Qué es Azacitidina Kemex
Azacitidina Kemex es un agente anti cancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antimetabolitos". Azacitidina Kemex contiene el principio activo "azacitidina".

Para qué se utiliza Azacitidina Kemex
Azacitidina Kemex se utiliza en adultos que no pueden recibir un trasplante de células madre para tratar:
- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la médula ósea que no producen suficientes células sanguíneas.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA).

Cómo actúa Azacitidina Kemex
Azacitidina Kemex actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Azacitidina se incorpora al material genético de las células (ácido ribonucleico [ARN] y ácido desoxirribonucleico [ADN]). Se cree que actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y DNA. Se cree que estas acciones corrigen los problemas de maduración y crecimiento de las células sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los trastornos mielodisplásicos, y que matan las células cancerosas en la leucemia.
Consulte a médico o enfermero si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Azacitidina Kemex o por qué se le ha recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Azacitidina Kemex
No use Azacitidina Kemex
- Si es alérgico a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Azacitidina Kemex en los siguientes casos:
- Si tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Si tiene una enfermedad de los riñones.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad cardiaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

2974

A.N.M.A.T. FOLIO 461 MESA DE ENTRADAS

Análisis de sangre
Antes de empezar el tratamiento con Azacitidina Kemex y al inicio de cada periodo de tratamiento (llamado "ciclo") le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de Azacitidina Kemex en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Azacitidina Kemex con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Azacitidina Kemex puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que Azacitidina Kemex actúa.

Embarazo
No debe usar Azacitidina Kemex durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé.
Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo.
Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia
Azacitidina Kemex no debe utilizarse durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna.

Fertilidad
Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con Azacitidina Kemex. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del tratamiento con este medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos, tales como cansancio.

3. Cómo usar Azacitidina Kemex
Antes de administrarle Azacitidina Kemex, su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento.

- La dosis recomendada es de 75 mg/m^2 de superficie corporal. Su médico decidirá su dosis de este medicamento dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.
- Azacitidina Kemex se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

kemex laboratorio

A.N.M.A.T. FOLIO 476 TABLA DE ENTRADAS

4. Posibles efectos adversos

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

Informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

- **Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y facilidad para que salgan moratones.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden amenazar la vida.
- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga.** Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden amenazar la vida.
- **Fiebre.** Puede deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos y puede amenazar la vida.
- **Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.** Puede deberse a una infección del pulmón conocida como "neumonía" y puede amenazar la vida.
- **Sangrado.** Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos.
- **Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea.** Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado en el interior de la cabeza.
- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.
- Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.
- Infección de orina.
- Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 471 MESA DE ENTRADAS

- Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).
- Sangre en la orina.
- Úlceras en la boca o la lengua.
- Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moratón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
- Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Pérdida de peso.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Dolores musculares.
- Ansiedad o problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Somnolencia.
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- Tos seca.
- Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos (dedos en palillos de tambor).
- Síndrome de lisis tumoral - se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia del producto de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

5. Conservación de Azacitidina Kemex

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los viales sin abrir de este medicamento no requieren condiciones especiales de conservación.

Si se utiliza inmediatamente
La suspensión debe administrarse en un plazo de 45 minutos a partir de su preparación.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Si se utiliza posteriormente

Si la suspensión de Azacitidina Kemex se prepara usando agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión debe colocarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de su preparación y debe mantenerse en la nevera durante 8 horas como máximo.

Si la suspensión de Azacitidina Kemex se prepara usando agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C), la suspensión debe colocarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de su preparación y debe mantenerse en la nevera durante 22 horas como máximo.

Debe permitirse que la suspensión alcance una temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C antes de su administración.

La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de Azacitidina Kemex

Procedimiento de reconstitución

Azacitidina Kemex se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C). A continuación se facilita información sobre la conservación del medicamento reconstituido.

1. Deben montarse los siguientes elementos:
   Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles; toallitas humedecidas en alcohol; jeringas para inyección de 5 ml con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja en el vial. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20 °C a 25 °C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

2974

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

Conservación del medicamento reconstituido

Para uso inmediato

La suspensión de Azacitidina Kemex puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Para uso posterior

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en una nevera (temperatura entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la nevera durante 8 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la nevera es superior a 8 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C), la suspensión reconstituida debe colocarse en una nevera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la nevera durante 22 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la nevera es superior a 22 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20 °C a 25 °C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

Dosis total (mg) = dosis (mg/m^2) x SC (m^2)

La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina. basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m^2.

Dosis, mg/m^2 *(% de la dosis inicial recomendada)*	**Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m^2**	**Número de viales necesarios**	**Volumen total de suspensión reconstituida requerida**
75 mg/m^2 (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m^2 (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m^2 (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

PRESENTACIONES

Azacitidina Kemex 100 mg – Polvo Liofilizado Inyectable
Envase conteniendo **1 frasco ampolla**

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (Menor a 30°C)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

kemex
laboratorio

2974

A.N.M.A.T.
FOLIO
474
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

AZACITIDINA KEMEX

AZACITIDINA 100 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Azacitidina Kemex 100 mg - Polvo Liofilizado para inyectable
Cada frasco ampolla contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BC07

Formula estructural y molecular:

$C_8H_{12}N_4O_5$

INDICACIONES

Azacitidina Kemex está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:
- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronostica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativos.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas.
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Mecanismo de acción

Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipo metilación del ADN. Los efectos citotóxicos de la azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metil transferasas de ADN, lo que lleva a la hipo metilación del ADN. La hipo metilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipo metilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina con los desenlaces clínicos.

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m^2 administradas por vías subcutánea e intravenosa.

Absorción

La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC).

Distribución

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Metabolismo

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-Glucuronosiltransferasa (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas. Un estudio *in vitro* de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 ó 3A5. En estudios para

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

M.S.A.T. FOLIO 476 MESA DE ENTRADAS

evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100 µM, no se pudieron determinar los valores de CI50; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Excreción

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t½) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que < 1% se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática (ver Posología y forma de administración), del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina.

Farmacogenómica

No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de la azacitidina.

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

El tratamiento con Azacitidina Kemex debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Posología

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m^2 de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo); puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas es $\leq$ 50,0 x 10^9/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\leq$ de 1 x 10^9/l.

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 477 MESA DE ENTRADAS

mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos ≥ 3,0 x 10^9/l y RAN ≥ 1,5 x 10^9/l, y recuento plaquetario ≥ 75,0 x 109/l) antes del primer tratamiento.

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos nadir	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días	
	RAN (x 10^9/l)	Plaquetas (x 10^9/l)
≤ 1,0	≤ 50,0	50%
> 1,0	> 50,0	100%

*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos (es decir, leucocitos < 3,0 x 10^9/l o RAN < 1,5 x 10^9/l o recuento plaquetario < 75,0 x 10^9/l) antes del primer tratamiento.

Después del tratamiento con azacitidina, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es ≤ 50% o superior al 50%, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis.

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50% con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50%, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤ 50%, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
	Recuperación* ≤ 21 días	Recuperación* > 21 días
15-50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 170 MESA DE ENTRADAS

Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales en pacientes con disminución de la función renal. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica con respecto a la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, creatinina sérica inicial o nitrógeno ureico en la sangre [NUS] ≥ 2 veces superior al límite superior de la normalidad [LSN] o bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/l); las modificaciones posteriores de la dosis deberán basarse en los valores hematológicos y de la bioquímica renal. Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del NUS a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al LSN, el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. AZACITIDINA KEMEX está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes de edad avanzada: No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten un deterioro de la función renal, puede ser conveniente vigilar la función renal.

Forma de administración

Administración subcutánea:

AZACITIDINA KEMEX debe ser reconstituido asépticamente con 4 ml de agua estéril para inyección, para obtener una suspensión opaca conteniendo 25 mg/ml de azacitidina

El producto reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.
Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 470 MESA DE ENTRADAS

Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Procedimiento de reconstitución.
AZACITIDINA KEMEX se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigeradas (entre 2ºC y 8ºC). A continuación se detallan los pasos para la reconstitución.
1. Deben montarse los siguientes elementos:
- Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles.
- Toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no se deben utilizar dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

Para uso inmediato:
La suspensión de AZACITIDINA KEMEX puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Para uso posterior:
Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en una heladera (temperatura entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo.
Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), la suspensión reconstituida debe colocarse en heladera (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 22 horas como máximo.
Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Administración Intravenosa
AZACITIDINA KEMEX debe ser reconstituido asépticamente con 10 ml de agua estéril para inyección, la solución resultante contendrá 10 mg/ml de azacitidina

La dosis se debe administrar en cloruro de sodio 0.9 % o Solución de Lactato Ringer, dentro de 1 hora, luego de la reconstitución
Azacitidina es incompatible con soluciones de dextrosa al 5%, y soluciones que contienen bicarbonato, ya que tienen el potencial de aumentar la velocidad de degradaciones de Azacitidina.

Cálculo de una dosis individual
La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

Dosis total (mg) = dosis (mg/m^2) x SC (m^2)

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

FOLIO 181 MESA DE ENTRADAS

La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina, basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m^2.

Dosis, mg/m^2 *(% de la dosis inicial recomendada)*	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m^2	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida requerida
75 mg/m^2 (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m^2 (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m^2 (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Tumores hepáticos malignos avanzados (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO.

La Azacitidina es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar suspensiones de azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer.

Si la Azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, debe lavarse a fondo con agua.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver Reacciones adversas). Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica (ver Posología y forma de administración). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado casos de coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en los pacientes con una carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver Contraindicaciones).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 182 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicadas del bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse (ver Posología y forma de administración).

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico.

Se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver Posología y forma de administración).

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico pivotal; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de AZACITIDINA KEMEX en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-Glucuronosiltransferasa (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST); por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables (ver Propiedades farmacocinéticas).

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con la azacitidina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta tres meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos pre clínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, la azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Lactancia
Se desconoce si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Fertilidad
No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas de la azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver Datos pre clínicos sobre seguridad). Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

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

Pruebas de laboratorio
Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
La azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*.

Empleo en pediatría
No se recomienda el uso en niños y adolecentes menores a 18 años. La seguridad y eficacia de AZACITIDINA KEMEX no ha sido establecida.

Empleo en geriatría
La seguridad y eficacia de AZACITIDINA KEMEX no ha sido establecida.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES
En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de AZACITIDINA KEMEX.
Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas,

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%; generalmente de grado 1 ó 2).
Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves notificadas fueron infecciones tales como sepsis neutropénica y neumonía (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).
La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.
Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis	Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia , anemia	Insuficiencia medular, pancitopenia	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hipopotasemia	-
Trastornos psiquiátricos	-	Estado de confusión, ansiedad, insomnio	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo	-
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos oculares	-	Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival	-

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14571
DIRECTORA TECNICA

kemex laboratorio

FOLIO 485 MESA DE ENTRADAS

Trastornos vasculares	-	Hipertensión, hipotensión, hematoma	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo	-
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia	-
Trastornos Hepatobiliares	-	-	Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	-
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculo esquelético	-
Trastornos renales y urinarios	-	Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección	Lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia. Malestar	-
Exploraciones complementarias	-	Disminución del peso	-

* = rara vez se han notificado casos mortales

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

kemex laboratorio

FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones

La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%), algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia..

Hemorragias

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva (0,8%) y hemorragia intracraneal (0,5%). Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

Hipersensibilidad.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (0,25%) en los pacientes que recibían azacitidina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

Reacciones adversa de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En el ensayo pivotal, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroide y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, anti diarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

FOLIO 487 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas renales
En pacientes tratados con azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Reacciones adversas hepáticas
En pacientes con una gran carga tumoral por enfermedad metastásica se han notificado aparición de insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

SOBREDOSIFICACIÓN
Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los ensayos clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m^2, casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada.

En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO.**

CONSERVACIÓN
Periodo de validez
Vial de polvo sin abrir: 24 meses
Después de la reconstitución:
Cuando AZACITIDINA KEMEX se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a 25°C, durante 45 minutos, y a una temperatura entre 2°C y 8°C, durante 8 horas.
El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C). Cuando AZACITIDINA KEMEX se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 22 horas.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 8 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, o no superiores a 22 horas cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

kemex7 laboratorio

A.N.M.A.T. FOLIO 488 MESA DE ENTRADAS

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

PRESENTACIONES

Azacitidina Kemex 100 mg – Polvo Liofilizado Inyectable
Envase conteniendo **1 frasco ampolla**

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (Menor a 30°C)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº.....
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

kemex laboratorio

2974

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

AZACITIDINA KEMEX

AZACITIDINA 100 mg

POLVI LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Envase conteniendo 1frasco ampolla

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Azacitidina Kemex 100 mg - Polvo Liofilizado para inyectable
Cada frasco ampolla contiene:

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

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (Menor a 30ºC)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº.....
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019581-12-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2974, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO KEMEX 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: AZACITIDINA KEMEX.

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIO KEMEX S.A.).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: AZACITIDINA KEMEX.

Clasificación ATC: L01BC07.

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

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS QUE NO SE CONSIDERAN APTOS PARA EL TRASPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYETICAS Y QUE PADECEN: SINDROMES MIELODISPLASICOS (SMD) INTERMEDIOS 2 Y DE ALTO RIESGO, SEGUN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACION PRONOSTICA (IPSS). LEUCEMIA MIELOMONOCITICA (LMMC) CON EL 10 AL 29% DE BLASTOS MEDULARES SIN TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVOS. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CON 20 AL 30% DE BLASTOS Y DISPLASIA MULTILINEA SEGUN LA CLASIFICACION DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

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: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO KEMEX S.A. el Certificado Nº 57430, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 MAY 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 2974

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