



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-46696747-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-46696747-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARQUIMES / AZACITIDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; aprobada por Certificado N° 56.364.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ARQUIMES / AZACITIDINA Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg;

el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-38767258-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-38767397-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.364, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-46696747-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.27 09:21:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.27 09:21:44 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

ARQUIMES AZACITIDINA 100 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Para administración subcutánea e intravenosa.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICION CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

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

DESCRIPCION

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

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC07

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

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

IF-2018-47217274-AR-NDG/ANMAT
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A


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

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

Farmacología Clínica

En un estudio se comparó la seguridad la eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina más terapia de apoyo como un único tratamiento ("observaciones") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL). En el estudio se incluyeron pacientes con RA y RARS se cumplían con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrados de hematíes; recuento plaquetario < 50,0 x 10⁹ /L; necesidad de la transfusión de plaquetas; o pacientes neutropénico (ANC <1,0 X 10⁹ /L) con infecciones que requerían tratamiento de antibióticos. Los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) no fueron incluidos. Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m² durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m² si no se observaban efectos beneficiosos luego de los ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o se postergo teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observaciones se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si presentaban aumento en el número de blastos en la medula ósea, disminución de la hemoglobina, aumento en la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, o disminución plaquetaria, o si requería , o si requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requería tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, el criterio primario fue la tasa de respuesta (definida en el cuadro 1).

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


GABRIEL SAEZ
Médico
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. 11

IF-2018-47217274-APN/DCA#ANMAT

pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

Cuadro 1. Criterios de Respuesta.

		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMMol
Respuesta total (RT) duración >4 Semanas	Médula	<5 % blastos				
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era normal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				
Respuesta parcial (RP), duración > 4 semanas	Médula	Sin Requerimientos		Disminución >50 % de blastos. Mejoría en la dispoiesis de la medula		
	Sangre periférica	Recuperación > 50 % del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica. Para la CMMol, si los leucocitos se encontraban elevados al inicio del tratamiento, una reducción >75 % en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.				

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

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

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

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA S.A.
S.A. de S.C.I.P.

régimen de administración de Azacitidina en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.

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

POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION

Primer ciclo de tratamiento.

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

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamientos y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 o 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberá monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal (ver **PRECAUCIONES**), y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

Ajuste la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio

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

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

En pacientes con valores leucocitarios <3,0 x 10⁹/L, ANC < 1,5 x 10⁹/L, o plaquetarios < 75 x 10⁹/L, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con lo valores mas bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se indica

abajo excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y ANC mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

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

Si se observan valores bajos, según el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio del ciclo precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea >25 % por encima de los valores nadir y en aumento. Si no se observa un aumento >25 % hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50 % de la dosis programada.

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

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

Administración en pacientes de edad avanzada

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

PREPARACION

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

Preparación para administración subcutánea

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

GABRIEL SAEZ
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.L.S.

IF-2018-47217274-ARNDG/AANMAT

Preparación para administrar subcutánea inmediata

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

Preparación para administración subcutánea retardada

El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. La dosis superior a 4 ml deben dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2°C-8°C) hasta 8 horas.

Luego de retirarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea

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

Azacitidina suspensión se administra por vía subcutánea. La dosis superior a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,54 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.

Estabilidad de la suspensión

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

Preparación para administración intravenosa

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

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

Incompatibilidad de la solución Intravenosa

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

Administración intravenosa


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

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

Estabilidad de la solución

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

CONTRAINDICACIONES

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

Lactancia

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes de registro; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de azacitidina en estos pacientes. Los datos recientes de un ensayo clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiacos con azacitidina. Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con Azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con Azacitidina en los pacientes que desarrollen fascitis necrosante y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813

IF-2018-47217274-ABN-DGA#ANMAT

Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

PRECAUCIONES

Análisis de laboratorio

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

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

Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

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

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

Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% en la muerte intrauterina de los embriones (aumento en la absorción) luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral de los ratones que recibieron azacitidina hasta el día 15 de gestación con dosis de 3-12 mg/m² (aproximadamente el 4%- 16% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²).

En ratas, azacitidina fue claramente embriotóxica, cuando se administro IP en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²); sin embargo, el tratamiento durante el período de preimplante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La azacitidina provocó múltiples anomalías fetales en ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²) administrada en los días 9, 10, 11 o 12 de gestación. En este estudio, la azacitidina causa muerte fetal cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por cría se redujo al 9% del grupo control a la dosis máxima en el día 9 de gestación. Las

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.L.A

anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías en las extremidades (micromelia, pie equino varo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías costales).

Lactancia

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

Empleo en insuficiencias hepática y renal

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

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

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

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

Empleo en pediatría

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

Empleo en geriatría

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

IF-2018-47217274-CAPN-DGA#ANMAT


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.11

supervivencia de pacientes mayores a 65 años fueron consistentes con los resultados de supervivencia generales.

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

(VER POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION, y ADVERTENCIAS).

Raza y género

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con azacitidina.

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

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

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

GABRIEL SAEZ

IF-2018-4721727-ANMAT-DGA#ANMAT

M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.

de hámster Syrian. Azacitidina resulto mutagénico en los sistemas celulares bacterianos y de mamíferos.

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

La administración a ratones machos de dosis de Azacitidina de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) diariamente durante los 3 días previos a la copulación con ratones hembras resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas a dosis de 15-30 mg/m² (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) resultó la pérdida de peso de los testículos y epidídimos, y recuentos espermáticos disminuidos acompañados por tasas de embarazo disminuidas y aumento de la pérdida de los embriones en las parejas hembras. En un estudio relacionado, en ratas macho tratadas durante 16 semanas con dosis de 24 mg/m², resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descriptas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente grado 3 ó 4), reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%) (generalmente de grado 1 ó 2).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla que se aporta contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos principales en pacientes con SMD y LMA y de la experiencia poscomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Frecuencia no conocida
Infecciones e Infestaciones	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías			Fascitis necrosante

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAFFARI
FARMACEUTICCO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.P.A.

		respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia*, insuficiencia medular			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardiacos		Derrame pericárdico			
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal,			

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA S.A.
 S.A. de S.C.I.I.P.

	abdominales)	estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofilica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga, astenia, 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	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter		Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección)	
Exploraciones complementarias	Disminución del peso				

* = rara vez se han notificado casos mortales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 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 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

IF-2018-47217274-CAPNEDCA#ANMAT

FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. S.R.L.

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 reacciones adversas graves como sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso 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 y hemorragia intracraneal. 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 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 adversas 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 los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión 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/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema, pioderma gangrenoso y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización.

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, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

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.

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.

Acontecimientos cardiacos

Los datos de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos cardiacos, con frecuencia derrame pericárdico en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años (con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años en el estudio AZA-AML-001).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Azacitadina a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Solo se informo un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos.

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

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

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

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

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


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIÓN

Arquimes se presenta en un frasco ampolla en estuche de cartulina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.364

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs.As

(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629

www.microsules.com.ar

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

Fecha de última revisión



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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-46696747- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°56364.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:08:25 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:08:28 -03'00'

PROYECTO DEL PROSPECTO PARA PÀCIENTE

Industria Argentina

ARQUIMES

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Para la administración subcutánea e intravenosa

Venta bajo receta archivada

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina 100 mg

Excipiente: manitol

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.

1.- Qué es Arquimes y para qué se utiliza

Arquimes es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antimetabolitos". Arquimes contiene el principio activo "azacitidina".

Para qué se utiliza Arquimes

Arquimes se utiliza en adultos que no pueden recibir un trasplante de células madre para tratar:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo.
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA).

Estas enfermedades afectan a la médula ósea y pueden causar problemas en la producción normal de células de la sangre.

Cómo actúa Arquimes

Arquimes 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 ADN.

IF-2018-47217274-APNEDCA#ANMAT

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.

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 Arquimes o por qué se le ha recetado este medicamento.

2.- Qué necesita saber antes de empezar a usar Arquimes

No use Arquimes

- Si es alérgico a azacitidina o a alguno 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 Arquimes:

- 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 cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar

Análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con Arquimes 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 Arquimes en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Arquimes

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Arquimes puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que Arquimes actúa.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.11.ª

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

No debe usar Arquimes 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 o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

Arquimes 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 Arquimes. 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 Arquimes

Antes de administrarle Arquimes, 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/m² 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.
- Arquimes 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.


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

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

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 puede ser potencialmente mortal.
- **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 puede ser potencialmente mortal.**
- **Fiebre.** Podría deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos, lo que puede ser potencialmente mortal.
- **Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.** Puede deberse a una infección del pulmón conocida como “neumonía” y puede ser potencialmente mortal.
- **Sangrado.** Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos, o sangrado en el interior de la cabeza. Estos pueden ser síntomas de tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.
- **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.
- Moretones.


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

- 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.
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolores musculares.
- Debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.

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.
- 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).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.


GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Capa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y, a veces, el paladar, las encías y las amígdalas (infección por hongos en la boca).
- Desmayo.
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que produce mareos al ponerse de pie o sentarse.
- Sueño, modorra (somnolencia).
- Sangrado debido a la vía de un catéter.
- Una enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Escalofríos
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picor (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre.
- Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).

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

GABRIEL SAEZ
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MICROSULSA ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-47217274-APN/DCA#ANMAT

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.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infección de las capas profundas de la piel, que se extiende con rapidez dañando la piel y el tejido, lo que puede ser potencialmente mortal (fascitis necrosante).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

En caso de sobredosis, el paciente se deberá someter a observación y recibir el tratamiento de soporte apropiado.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

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

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”

Conservación:

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

Presentación

Arquimes se presenta en un frasco ampolla en estuche de cartulina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.º

IF-2018-47217274-APN-DGA#ANMAT

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.364

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36.5 – Garín, Pcia Bs.As

(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629

www.microsules.com.ar

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

Fecha de última revisión



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-46696747- MICROSULES - Inf. pacientes - Certificado N°56364

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:08:50 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.25 17:08:52 -03'00'