



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

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

DISPOSICIÓN N° 6 2 7 4

BUENOS AIRES, 15 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009362-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIELOZITIDINA / AZACITIDINA 100mg, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 100mg, aprobada por Certificado N° 55.281.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

5.



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

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

DISPOSICIÓN Nº 6274

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIELOZITIDINA / AZACITIDINA 100mg, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 100mg, aprobada por Certificado Nº 55.281 y Disposición Nº 5804/09, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 6 a 9, 22 a 25 y 38 a 41, para los rótulos y de fojas 10 a 21, 26 a 37 y 42 a 53, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5804/09 los rótulos autorizados por las fojas 6 a 9 y los prospectos autorizados por las fojas 10 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5. ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.281 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

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

DISPOSICIÓN Nº 6 2 7 4

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009362-10-0

DISPOSICION Nº

6 2 7 4

js

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6274** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.281 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIELOZITIDINA / AZACITIDINA 100mg, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 100mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5804/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006506-09-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5804/09.-	Rótulos de fs. 6 a 9, 22 a 25 y 38 a 41, corresponde desglosar de fs. 6 a 9. Prospectos de fs. 10 a 21, 26 a 37 y 42 a 53, corresponde desglosar de fs. 10 a 21.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.281 en la Ciudad de

Buenos Aires, a los días **15** del mes de **OCT** de **2010**

Expediente N° 1-0047-0000-009362-10-0

DISPOSICIÓN N° **6274**

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

57

6274



PROYECTO DE ROTULO

MIELOZITIDINA

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado inyectable

Para administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol.....100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de azacitidina.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

La suspensión y solución reconstituida puede conservarse a 25 °C durante 45 minutos, o a una temperatura entre 2° y 8 °C durante 8 horas.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 55281

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6274



LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo –

Provincia de Buenos Aires, Argentina

Lote Nro:

Vencimiento:


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492



LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6274



PROYECTO DE ESTUCHE

MIELOZITIDINA
AZACITIDINA 100 mg
Polvo liofilizado inyectable
Para administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol.....100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de azacitidina.

Contenido:

1 frasco ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

La suspensión y solución reconstituida puede conservarse a 25 °C durante 45 minutos, o a una temperatura entre 2° y 8 °C durante 8 horas.

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNJ Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACÉUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MN 8230

6274



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 55281**

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo –

Provincia de Buenos Aires, Argentina

Lote Nro:

Vencimiento:

Nota: Igual texto para envases con 2, 3, 4 y 5 viales, y 25, 50 y 100 viales para uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

16



PROYECTO DE PROSPECTO

MIELOZITIDINA

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado inyectable

Para administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol.....100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de azacitidina.

CÓDIGO ATC: L01BC07

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico.

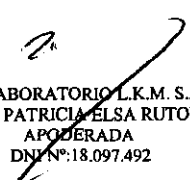
INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MIELOZITIDINA está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico (en la clasificación francesa-americana-inglesa (FAB): anemia refractaria (RA) o anemia refractaria con sideroblastos anillados (en caso de neutropenia o trombocitopenia, o en caso de requerir transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 hipometilación del ADN.


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI N°: 18.097.492


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGHIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MN 8230

6274



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 metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación 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 hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina con los desenlaces clínicos.

Propiedades farmacocinéticas

Según estudios publicados, 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 $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$ 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 $76 \pm 26 \text{ l}$, y el aclaramiento sistémico fue de $147 \pm 47 \text{ l/h}$.

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-glucuronosiltransferasas (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.

Estudios in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de $1,0$ a $100 \mu\text{M}$ (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 un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100 μ M, no se pudieron determinar los valores de Cl_{50} ; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. No se ha estudiado la posibilidad de inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

Excreción

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) 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, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que $< 1\%$ se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales: Según estudios publicados

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² 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; 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 disminuye a menos de $50,0 \times 10^9/l$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) disminuye a menos de $1 \times 10^9/l$.



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 mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos $> 3,0 \times 10^9/l$ y RAN $> 1,5 \times 10^9/l$, y recuento plaquetario $> 75,0 \times 10^9/l$) 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 ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

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

Después del tratamiento con azacitidina, según estudios publicados, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es inferior al 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 \leq 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* \leq 21 días	Recuperación* $>$ 21 días
15-50%	100%	50%
$<$ 15%	100%	33%

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Según estudios publicados 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] \geq 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 \geq 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.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. 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.

6277
6277



Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

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.

Niños y adolescentes: Azacitidina no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse las pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica. 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.

Preparación:

MIELOZITIDINA es un fármaco citotóxico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de MIELIZITIDINA. Si, una vez reconstituido, MIELOZITIDINA entra en contacto con la piel, lave la zona minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata. Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profusamente con agua.

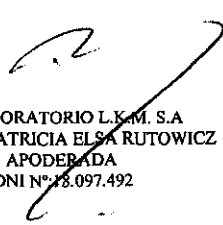
El vial de MIELOZITIDINA es para un solo uso y no tiene conservantes. Los restos de producto sobrante de cada vial se deben eliminar de forma apropiada. No guarde el producto sobrante para administraciones posteriores.


Preparación para administración subcutánea:

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

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

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


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6274



Preparación para la administración subcutánea diferida:

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

Administración subcutánea

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio.

La suspensión de MIELOZITIDINA se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2.5 cm con respecto a un lugar de inyección previo, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión

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

Preparación para administración intravenosa:

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

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

Extraer la cantidad requerida de solución de MIELOZITIDINA para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50 -100 ml de 0.9% cloruro de sodio para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

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

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA KUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.897.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6274



Administración intravenosa

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

Estabilidad de la solución

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos avanzados.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Según estudios publicados

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. 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.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo.

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. 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 espermatozoides.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hematológica

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA KUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 12.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6276



El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros . 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.

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 con rara frecuencia 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.


Insuficiencia renal

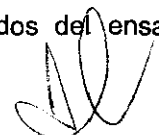
En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado con rara frecuencia anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide 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.

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.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar ; Según estudios publicados

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 16.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

fundamental; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Azacitidina en estos pacientes.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Según estudios publicados

En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.

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, 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 fundamental (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 con menor frecuencia (< 2%) fueron sepsis neutropénica, neumonía, trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

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 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 reacciones adversas graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%). 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 (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 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 el ensayo fundamental, 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, corticoesteroides 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, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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.

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

Atención especializada para niños:

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 12.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

6274



Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal
(011)-4-962-2247 ó (011)4-962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)4-801-5555

Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777

CONSERVACIÓN:

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

La suspensión reconstituida puede conservarse a 25 °C durante 45 minutos, o a una temperatura entre 2° y 8 °C durante 8 horas.

PRESENTACIONES:

Envases con 1, 2, 3, 4 y 5 viales, y 25, 50 y 100 viales para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 55281

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

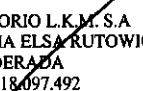
Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo –

Provincia de Buenos Aires, Argentina

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

Fecha de última revisión: Mayo de 2010


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MN 8230

12