



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

DISPOSICIÓN N° **5846**

BUENOS AIRES, 03 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002034-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN Nº 5 8 4 6]

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N°

5 8 4 6

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AZACITIDINA ORIENTAL FARMACEUTICA y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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



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

DISPOSICIÓN Nº

5 8 4 6

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

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades
Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente
con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de
confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002034-12-7

DISPOSICIÓN Nº:

5 8 4 6

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.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5 8 4 6

Nombre comercial: AZACITIDINA ORIENTAL FARMACEUTICA

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: AZACITIDINA ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO SEGUN EL SISTEMA DE CLASIFICACION FRANCES AMERICANO Y BRITANICO (FAB): ANEMIA REFRACTARIA (AR) O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O

[Handwritten signature]



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

TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUCIONES), ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS (AREB), ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION (AREB-T) Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA (LMMC).

Concentración/es: 100 mg DE AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / SUBC.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO 1, CON TAPON DE CAUCHO BUTÍLICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGIDO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

5 8 4 6

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

"2012. Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano."



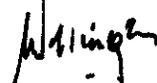
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 8 4 6**


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

PROYECTO DE PROSPECTO

AZACITIDINA ORIENTAL FARMACÉUTICA

AZACITIDINA

Inyectable Liofilizado 100 mg

40
5846

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

Uso Intravenoso y subcutáneo

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Azacitidina 100 mg, contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO

CÓDIGO ATC: L01BC07

INDICACIONES

Azacitidina Oriental Farmacéutica está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico según el sistema de clasificación francés, americano y británico (FAB): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo a las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a la azacitidina.

INDUSTRIA ARGENTINA
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Oriental Farmacéutica S.A. S.R.L.
Adrián Ariel Cabañas
Aprobado
Gerente de Comercio 6180-Cap.

41 5846

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías subcutánea e intravenosa:

Absorción: La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas, 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 (ABC).

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

Metabolismo: 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.

Excreción: La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 18 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos.

Poblaciones especiales: No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática o renal, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (Ver: **Contraindicaciones, Precauciones y Posología y forma de administración**).

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

Primer ciclo de tratamiento:

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 por día, administrados por vía subcutánea o intravenosa, durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

NORMEY ROSARI
DIRECCIÓN GENERAL
OFICINA FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Adrián Ariel Cabañea
Especialista
Ejército de Cuba No 6100 Cau

Ciclos de tratamiento subsiguientes:

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos luego de 2 ciclos de tratamiento y si no han producido efectos tóxicos distintos que náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes reciban como mínimo entre 4 y 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, las respuestas completas o parciales pueden requerir ciclos adicionales de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

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

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio:

En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) $\geq 3,0 \times 10^9/l$, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, y plaquetarios $\geq 75,0 \times 10^9/l$, se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de las cifras de recuento más baja (nadir) para cualquier ciclo dado.

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
Recuento absoluto de neutrófilos ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
<0,5	<25,0	50%
0,5 - 1,5	25,0 - 50,0	67%
> 1,5	>50,0	100%

En pacientes con valores basales de recuento leucocitario $< 3,0 \times 10^9/l$, recuento absoluto de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$, o recuento plaquetario $< 75,0 \times 10^9/l$, se deberá ajustar la dosis de acuerdo con los valores más bajos (nadir) y la celularidad de biopsia de médula ósea al momento del nadir, según se indica a continuación, excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (el porcentaje de granulocitos maduros es mayor y el recuento absoluto de neutrófilos es mayor que al inicio de dicho curso de tratamiento) en el ciclo siguiente, en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

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

Si se observan los valores bajos, el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio precedente, siempre

que el recuento leucocitario y plaquetario sea > 25% por encima de los valores nadir y en aumento. Si llegado el día 28 no se observa un incremento > 25% por encima de las cifras mínimas, se deben realizar nuevos recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento > 25% hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50% de la dosis programada.

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

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20 mEq/l, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver Precauciones).

Administración en pacientes en edad avanzada:

Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que se produzcan de toxicidad en respuesta a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar una reducción de la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal en dichos pacientes (Ver Precauciones).

Preparación para administración subcutánea:

Azacitidina Oriental Farmacéutica 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 25 mg/ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

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

Preparación para la administración subcutánea diferida:

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

NORA ELIZABETH ROSSANI
Directora Técnica
ORIENTAL FARMACÉUTICA, S.A.

Adrián Ariel Debarrios
Apéndice
Calle de Correo 8148-Cap.

se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

44
5846

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 Azacitidina Oriental Farmacéutica se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores a 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 previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituida para administración subcutánea, Azacitidina Oriental Farmacéutica se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C ó hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C (refrigerador)

Preparación para administración intravenosa:

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

Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar 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, Azacitidina Oriental Farmacéutica para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

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

NEB...
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.

Adrián Ariel Cabeñas
Apoderado
Bareta de Cobalt 8180-Cap.

Administración intravenosa:

Azacitidina Oriental Farmacéutica 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 Azacitidina Oriental Farmacéutica.

Estabilidad de la solución:

Azacitidina Oriental Farmacéutica 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

- Azacitidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.
- Está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estado avanzado (Ver Precauciones)
- Lactancia.

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

Azacitidina puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. La azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales. Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad para procrear que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Azacitidina. Si se usa éste fármaco durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras lo recibe, se le debe informar sobre el potencial riesgo para el feto.

Las parejas de los pacientes varones que reciben Azacitidina Oriental Farmacéutica no deben quedar embarazadas.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Azacitidina Oriental Farmacéutica en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar a la paciente de potencial daño al feto.

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

Administración en varones:

Se debe advertir a los hombres, que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina y durante los tres meses posteriores a la interrupción del mismo. (Ver Precauciones: Carcinogénesis, Mutagénesis, disminución de la fertilidad en relación con los efectos de la exposición a la azacitidina en la fertilidad masculina y la viabilidad del feto).

NORBERTO ASSANI
Pharmacólogo Clínico
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoderado
Gerente de Coseta #190-Cap.

PRECAUCIONES

Anemia, neutropenia y trombocitopenia:

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

Insuficiencia hepática grave preexistente:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y deterioro de la función renal o hepática.

La azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave pre-existente, por lo que deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con azacitidina, se han comunicado casos raros de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/l.

La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Contraindicaciones).

Anomalías renales:

Pacientes con daño renal deben ser monitoreados estrechamente ya que la azacitidina y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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), por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.

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

NOBELDO CASSANO
Director Técnico
FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Adrián Ariel Cabanisa
Apoderado
García de Caceres 2160-Cor.

47
5846

EFFECTOS 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

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azactidina fueron reacciones hematológicas, incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4), reacciones gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (generalmente de grado 1 ó 2).

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azactidina. Las frecuencias se definen como: *Muy Común* ($\geq 1/10$); *Común* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *Poco Común* ($\geq 1/1.000$ 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.

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

ADRIAN ANIL CARRASCO
 Director General
 OROFARMACEUTICA S.A.S.

Adrián Anil Carrasco
 Apellido
 García de Castro R.M. Carr.

48 5846

Clasificación de órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia	
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor músculoesquelético	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.	Acidosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Disminución del peso	

*=rara vez se han notificado casos mortales.

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. Las mayorías de las reacciones adversas hematológicas se controlan 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 (por 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 de riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han

NORBERTO M. J. J. J.
DIRECTOR GENERAL
ORIENTAL FARMACEUTICAL S.A.

ARMANDO J. J. J. J.
DIRECTOR GENERAL
ORIENTAL FARMACEUTICAL S.A.

notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (por 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 (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. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del 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, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Reacciones adversas gastrointestinales: Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómito.

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.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea

ROBERTO CASSANI
Superior Técnico
ORBITAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.

Adrián Ariel Cabañas
Apoyado
García de Cosío 8180-Cap.

80 5846

necesario. No se conoce un antídoto específico para sobredosificación con Azacitidina.

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

Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962.6666/2247

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

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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

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

USO

Frasco ampolla de uso único para administración Subcutánea e Intravenosa.

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION

AZACITIDINA ORIENTAL FARMACÉUTICA: Polvo Liofilizado 100 mg:
Estuche conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 viales (los últimos tres, corresponden a envases hospitalarios)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTÉ MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Norberto Cassani- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160/62/64,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

NORBERTO CASSANI
Director Técnico
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

Adrián Ariel Ceballos
Administrador
García de Cossio 6160-Cap.

SN 5846

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 01-2012

ORIENTAL FARMACÉUTICA


NORBERTO OSTIANI
1950
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.


Adrián Ariel Cabeñas

Apodado
Garza de Cuello 8180-Cap.

52 5 8 4 6

AZACITIDINA ORIENTAL FARMACÉUTICA
AZACITIDINA 100 MG
Polvo liofilizado

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: ver prospecto adjunto.

USO

Frasco ampolla de uso único para administración Subcutánea e Intravenosa.

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION

1, 5, 10, 25, 50 y 100 viales (los últimos tres, corresponden a envases hospitalarios)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

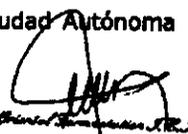
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Norberto Cassani - Farmacéutico

Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A - García de Cossio 6160 - Ciudad Autónoma
de Buenos Aires - Argentina


NORBERTO CASSANI
Director Técnico
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.I.S.A.


Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.
Adrián Ariel Catanes
Apoderado
García de Cossio 6160-Cap.

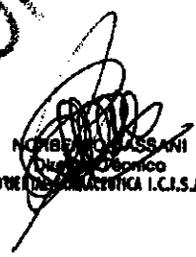
S

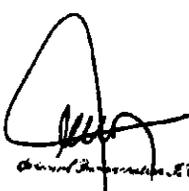
5846

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Rev. 01-2012

Lote:
Vencimiento:

ORIENTAL FARMACÉUTICA


NORBERTO CASSANI
Director Técnico
ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.


Adrián Ariel Cabanes
Gerente
Gerente de Control B190-Cw.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002034-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5846, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AZACITIDINA ORIENTAL FARMACEUTICA

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

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

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: AZACITIDINA ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: L01BC07.

5

✓



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO SEGUN EL SISTEMA DE CLASIFICACION FRANCES AMERICANO Y BRITANICO (FAB): ANEMIA REFRACTARIA (AR) O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUCIONES), ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS (AREB), ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION (AREB-T) Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA (LMMC).

Concentración/es: 100 mg DE AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / SUBC.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO 1, CON TAPON DE CAUCHO BUTÍLICO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 10, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



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

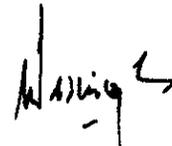
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL. PROTEGIDO DE LA LUZ A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. el Certificado N°
✔ **5688:2**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
03 OCT 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5846**


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