



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-12053543-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-12053543-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 solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ARQUIMES / AZACITIDINA; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 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 Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada ARQUIMES / AZACITIDINA; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / 100 MG; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-38186348-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-38186477-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56364 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-12053543-APN-DGA#ANMAT

lp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.24 19:00:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:00:09 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

ARQUIMES

AZACITIDINA 100 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-SC

COMPOSICION

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina 100,00 mg

Excipientes: 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 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 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², azacitidina se absorbió rápidamente; produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración (el primer punto de extracción de muestras). La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m²) fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC).

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución

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

Biotransformación

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las

UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio *in vitro* de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 μM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), azacitadina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina en concentraciones de hasta 100 μM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

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. 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 azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de ¹⁴C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que <1% se recuperó en las heces.

Farmacología Clínica

En un estudio se comparo 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 (CMML). En el estudio se incluyeron pacientes con RA y RARS se cumplían con uno o mas de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrados de

hematíes; recuento plaquetario $< 50,0 \times 10^9 /L$; necesidad de la transfusión de plaquetas; o pacientes neutropénico ($ANC < 1,0 \times 10^9 /L$) 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/m^2 durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m^2 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 médula 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 pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

Cuadro 1. Criterios de Respuesta.

		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMMoI
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 >	Médula	Sin Requerimientos		Disminución >50 % de blastos. Mejoría en la dispoiesis de la medula		

4 semanas	Sangre periférica	<p>Recuperación > 50 % del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio.</p> <p>Ausencia de blastos en la circulación periférica.</p> <p>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.</p>
-----------	-------------------	--

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 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*. Se evaluó el potencial carcinogénico de azacitidina en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra cuando se administró por vía intraperitoneal, tres veces por semana, durante 52 semanas. En ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal durante 50 semanas, se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linfopoyético, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares.

Estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción) después de

una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías de las costillas).

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra no tratadas produjo una disminución de la fecundidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y posnatal posterior. El tratamiento de ratas macho produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de embarazo, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas.

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) $> 3,0 \times 10^9/L$, y plaquetarios $> 75,0 \times 10^9/L$, 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 ($\times 10^9/L$)	
<0,5	<25,0	50%
0,5-1,5	25,0-50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

En pacientes con valores leucocitarios $< 3,0 \times 10^9/L$, ANC $< 1,5 \times 10^9/L$, o plaquetarios $< 75 \times 10^9/L$, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con los valores más 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	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60 %	15-30%	<15%

basales	%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.

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.

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.

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 45 min, 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 debe 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 debe 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

Azacidina reconstituida para administración subcutánea puede conservarse por hasta 45 min 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 Azacidina 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 Azacidina 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

Azacidina 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 Azacidina, y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa

Azacidina 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 Azacidina.

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

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Tumores hepáticos malignos avanzados

Lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Se deben efectuar 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 se debe reducir o su administración se debe retrasar 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 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. 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 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 se debe disminuir o la administración se debe retrasar.

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

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas

entre los sujetos con la función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Análisis de laboratorio

Antes del inicio del tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática y determinar la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Se deben efectuar 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.

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

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.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben azacitidina inyectable. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal. Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides IV y monitorización hemodinámica al inicio de los síntomas y signos que sugieran síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión temporal de azacitidina inyectable hasta la resolución de los síntomas y, si se reanuda, se recomienda precaución.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de 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 azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso 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, 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.

Lactancia

Se desconoce si azacitidina/metabolitos se excretan en la leche materna. 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 azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de azacitidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Se ha notificado fatiga con el uso de azacitidina. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30% de blastos medulares)

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%), que también se describieron en los ensayos complementario.

Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5%), reacciones de hipersensibilidad (0,25%) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5%], hemorragia gastrointestinal [0,8%] y hemorragia intracraneal [0,5%]).

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

Población adulta de 65 años o más con LMA con > 30% de blastos medulares

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron neutropenia febril (25,0%), neumonía (20,3%) y pirexia (10,6%). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1%), anemia (4,2%), sepsis neutropénica (3,0%), infección de las vías urinarias (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), celulitis (2,1%), mareos (2,1%) y disnea (2,1%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9%), náuseas (39,8%) y diarrea (36,9%), (generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7%; generalmente de grado 1 o 2) y

reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%), (generalmente de grado 3 o 4).

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.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	(incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			Fascitis necrosante*

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)					Síndrome de diferenciación*a
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 cardíacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
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 abdominales)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, 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		Vasculitis cutánea
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				
<p>* = rara vez se han notificado casos mortales a = ver sección Advertencias</p>					

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 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 cardíacos, 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 Tel: 03327-45-2629 Internos 104-109.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.”

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 de Bs. As.

(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629, Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-12053543- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:30:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:30:52 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

ARQUIMES

AZACITIDINA 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: IV-SC

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina 100 mg

Excipiente: manitol 100 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

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. 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

Azacitidina puede causar una reacción inmune grave llamada "síndrome de diferenciación".

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

No debe usar azacitidina durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé.

Si es mujer y puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras le administren azacitidina y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento con azacitidina.

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

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

Fertilidad

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con azacitidina. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras utilicen azacitidina y durante 3 meses tras finalizar el tratamiento con azacitidina.

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.

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, hinchazón 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 de pecho 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 ej. 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.
- 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.
- 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).
- Temblores (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 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).
- Reacción inmune grave (síndrome de diferenciación) que puede provocar fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción cutánea, disminución de orina, presión arterial baja (hipotensión), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento rápido de peso.
- Inflamación de vasos sanguíneos de la piel que puede provocar erupción cutánea (vasculitis cutánea).

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 Tel. 03327-45-2629 Internos 104-109. 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"

Optativamente otros centros de intoxicaciones"

"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.

"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, Internos 104-109.

www.microsules.com.ar

Fecha de última revisión

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-12053543- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.15 16:31:06 -03:00