



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0036

BUENOS AIRES, 02 ENE 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005088-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM 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).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0036

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 00361

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AZACITIDINA GP PHARM y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por GP PHARM 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- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

*[Handwritten signature]*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0036

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. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-005088-10-1

DISPOSICIÓN N°:

0036

  
Dr. ROBERTO LEVE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0036**

Nombre comercial: AZACITIDINA GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE N° 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 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS QUE NO CONSIDERAN APTOS PARA EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS Y QUE PADECEN: -SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS INTERMEDIOS 2 Y DE ALTO RIESGO, SEGÚN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACIÓN PRONÓSTICA (IPSS). -LEUCEMIA

*JMM*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON EL 10 AL 29% DE BLASTOS MEDULARES SIN TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO. -LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON EL 20 AL 30% DE BLASTOS Y DISPLASIA MULTILÍNEA, SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

Concentración/es: 100 mg DE AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100.0 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTAL (IV-SC).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

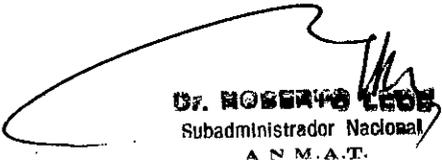
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **0036**

  
Dr. ROBERTO CECE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



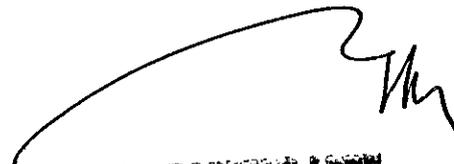
Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**0036**

  
**Dr. Roberto Ledesma**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



0036

02 ENE 2017

**PROYECTO DE ESTUCHE:**

**AZACITIDINA GP PHARM**

**AZACITIDINA 25mg/ml**

**INYECTABLE LIOFILIZADO**

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

***Cada frasco-ampolla contiene:***

Azacitidina ..... 100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

**Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.**

**Presentación: 1 vial**

**Posología: ver prospecto adjunto**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2° y 8 °C durante 8 horas.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS**

**NIÑOS**

  
FUENTES ESTEBAN PABLO  
Director Técnico  
DNI N°: 16038799  
N° de Matrícula: 14108

  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
Afoderada  
DNI N°: 92164729

5



0036

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°.....**

**LABORATORIOS GP PHARM SA**

**Irala 1575 C1164ACI CABA**

**Dirección Técnica: Fuentes, Esteban Pablo - MN N° : 14108**

**Elaborado en: "Nazarre 3446/54 (1417) CABA"**

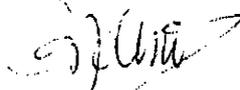
Lote:.....

Vencimiento:.....

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos ^"

**NOTA:** igual texto para las presentaciones por 2 y 3 viales y 25 ,50 y 100 viales para uso hospitalario exclusivamente.

  
**FUENTES, ESTEBAN PABLO**  
Director Técnico  
DNI N°: 16038799  
N° de Matrícula: 14108

  
**MARIA DEL CARMEN MARIANI**  
Apoderada  
DNI N°: 92164729

6

003



**PROYECTO DE ROTULO:**

**AZACITIDINA GP PHARM**

**AZACITIDINA 25mg/ml**

**INYECTABLE LIOFILIZADO**

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

***Cada frasco-ampolla contiene:***

Azacitidina ..... 100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

**Contenido: 25 mg/ml**

**Posología y modo de uso:** ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2° y 8 °C durante 8 horas.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°.....**

**LABORATORIOS GP PHARM SA**

**Irala 1575 C1164ACI CABA**

**Dirección Técnica: Fuentes, Esteban Pablo - MN N° : 14108**

**Elaborado en: "Nazarre 3446/54 (1417) CABA"**

Lote:.....

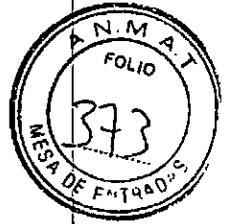
Vencimiento:.....

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos ^"

  
FUENTES, ESTEBAN PABLO  
Director Técnico  
DNI N°: 16038799  
N° de Matrícula: 14108

  
MARIA DEL CARMEN MARIANI  
Apostrada  
DNI N°: 92164729

0036



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**AZACITIDINA GP PHARM**

**AZACITIDINA 25 mg/ml**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Administración subcutánea o intravenosa**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada frasco-ampolla contiene:

Azacitidina.....100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

Clasificación ATC: L01BC07

**ACCION TERAPEUTICA**

Antineoplásico

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

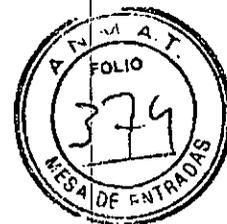
Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

*Mecanismo de acción*

**Adriana M. E. Bava**  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN.

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

#### Propiedades farmacocinéticas

En estudios publicados, las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup> administradas por vía 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 mg/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC).

#### Distribución

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

#### Metabolismo

A partir de la información obtenido in vitro, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas.

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



Estudios in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100  $\mu\text{M}$  (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100  $\mu\text{M}$ , no se pudieron determinar los valores de  $\text{Cl}_{50}$ ; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. No se ha estudiado la posibilidad de Inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

#### Excreción

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  minutos, después de la administración por vía subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que  $< 1\%$  se recuperó en las heces.

#### Poblaciones especiales: Según estudios publicados

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina hasta el momento.

#### 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

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

#### 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  $75 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

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

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



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

#### Pruebas de laboratorio:

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, se deben realizar las pruebas de la 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 monitorear la respuesta y toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

#### Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

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

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación  $\geq$  recuento nadir +  $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$ .

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

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

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

\*Recuperación = recuentos  $\geq$  recuento nadir +  $0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}]$

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

Después del tratamiento con azacitidina, según estudios publicados, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del

  
 Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica Biotecnológica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA

0036



tratamiento es inferior al 50% o superior al 50 %, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis.

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

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

\*Recuperación= recuentos  $\geq$  recuento nadir + 0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]

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

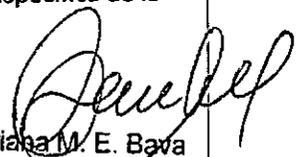
#### Poblaciones especiales:

**Uso en Pacientes Geriátricos:** Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado cuando se selecciona la dosis, y puede ser útil el monitoreo de la función renal (Ver Advertencias y Precauciones).

**Ajuste de Dosis Basado en Función Renal y Electrolitos en Suero:** Se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de efectuar un ajuste de dosis. Si ocurren reducciones inexplicables en los niveles de bicarbonato en suero a <20 mEq/L, se debe reducir la dosis en un 50 % en el curso siguiente. De manera similar, si ocurren aumentos inexplicables de la creatinina en suero, el siguiente ciclo se debe demorar hasta que los valores vuelvan a ser normales o los mismos del inicio y se debe reducir la dosis en un 50% en el siguiente curso de tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la

  
 Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica, Bioquímica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA



dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

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

#### Forma de administración

La azacitidina es una droga citotóxica, tal como en el caso de otros componentes potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado cuando se manipula y preparan las suspensiones de Azacitidina.

La Azacitidina reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

#### *Procedimientos de reconstitución*

1. Deben contarse con los siguientes elementos:
  - Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables, guantes quirúrgicos no estériles.
  - Torundas de algodón; jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución, esto puede eliminar la sustancia activa. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de

  
Adriana M. Z. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA

0036



- purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
  7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg= 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
  8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a re suspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20 a 25°C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. La suspensión de Azacitidina debe prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos.

Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. O bien, si es necesario reconstituir el producto antes de la administración, debe colocarse en refrigerador (temperatura entre 2 y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante ocho horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a ocho horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

#### Cálculo de una dosis individual

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

$$\text{Dosis total (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

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

Dosis, mg/m <sup>2</sup> (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m <sup>2</sup>	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida

*Adriana M. E. Bava*  
 Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica Bioquímica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA

0036



			requerida
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

#### Forma de administración

Azacidina reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o en abdomen.

Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.

Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### CONTRAINDICACIONES

AZACITIDINA GP PHARM está contraindicado en hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos avanzados.

#### Embarazo y lactancia

##### Embarazo:

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

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

##### Lactancia:

Adriana M.E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



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

#### Fertilidad:

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

#### **INCOMPATIBILIDADES**

La administración intravenosa de Azacitidina es incompatible en soluciones intravenosas de dextrosa, Hesperan, o aquellas que contienen bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar la tasa de degradación de Azacitidina y por lo tanto deben ser evitadas.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica.

Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles, Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

##### Insuficiencia Hepática Grave Preexistente

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

##### Insuficiencia Renal

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica - Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharma SA



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

Los pacientes deben ser advertidos que han de reportar oliguria o anuria para recibir atención médica inmediata. Se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

#### Monitoreo de los Exámenes de Laboratorio:

Se deben realizar recuentos completos en sangre según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo. Se deben obtener los valores de química hepática y de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento. (Ver Reacciones Adversas).

#### Cardiopatía y enfermedad pulmonar:

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

#### Fascitis necrotizante

Se han informado casos de fascitis necrotizante, incluidos los casos mortales, en pacientes tratados con Azacitidina. En los pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, se debe suspender el tratamiento con Azacitidina e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

#### Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones necesarias.

#### Fertilidad

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

#### Embarazo – Embarazo categoría D

Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bloquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



Azacitidina puede causar daño al feto cuando se administra a una paciente embarazada. La azacitidina ha causado malformaciones congénitas en animales. Se les debe aconsejar a las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas que eviten el embarazo durante el tratamiento con Azacitidina. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usen Azacitidina. Si se usa esta droga durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, se les debe informar sobre el riesgo potencial al feto.

#### Uso en Hombres

Se les debe aconsejar a los hombres el no concebir hijos mientras reciben tratamiento con Azacitidina. En estudios con animales, el tratamiento preconcepción en ratones y ratas macho dio como resultado la pérdida del feto en las parejas hembras.

#### Interacciones Droga-Droga

No se han realizado estudios clínicos formales sobre la interacción de la azacitidina con otras drogas. Un estudio in vitro de incubación de azacitidina en fracciones de hígado humano indicó que el hígado puede metabolizar la azacitidina. No se ha estudiado si el metabolismo de la azacitidina puede verse afectado por inhibidores de enzimas microsomales conocidos o inductores. Un estudio in vitro con hepatocitos humanos de cultivo indicó que la azacitidina en concentraciones de hasta 100  $\mu\text{M}$  no causa ninguna inhibición de CYP2B6 y CYP2C8. Se desconoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del citocromo P450 (CYP). En estudios in vitro con hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1,0  $\mu\text{M}$  a 100  $\mu\text{M}$  no inducen CYP 1A2, 2C19 o 3A4/5.

#### Lactancia

No se conoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

#### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

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

#### TOXICOLOGIA NO CLINICA

Se produjo toxicidad incluyendo efectos sobre la carcinogenicidad, toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales a dosis inferiores a la dosis clínica prevista de 75 mg/m<sup>2</sup>.

Azacitidina induce tumores del sistema hematopoyético en ratones. Se observó un aumento en la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, pulmón, glándula mamaria y piel en

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



ratones. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento en la incidencia de los tumores testiculares en comparación con los controles.

Azacitidina en tanto mutagénico como clastogénico en los sistemas de células bacterianas y de mamíferos e induce aberraciones cromosómicas in vitro.

Los primeros estudios de embriotoxicidad en ratones revelaron muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción). Se han detectado anomalías del desarrollo en el cerebro de ratones. En ratas, azacitidina fue embriotóxica.

Azacitidina causó múltiples anomalías fetales en ratas. Las anomalías fetales incluyen: anomalías del SNC (exencefalia/enfalocele), anomalías en extremidades (micromelia, pie deforme, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías en costillas). Azacitidina causó muerte fetal al ser administrada durante la gestación los días 9 y 10.

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra sin tratar dio lugar a una disminución de la fertilidad y pérdida de la cría durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho dio como resultado una disminución del peso de los testículos y epidídimos, y disminución del recuento de espermatozoides acompañada por disminución de las tasas de embarazo y aumento en la pérdida de embriones en hembras apareadas.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30% de blastos en médula)**

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

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hemtológicas (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). Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo fundamental (AZA PH GL 2003 CL 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves de estos tres estudios incluyeron sepsis neutropénica (0,8%), neumonía (2,5)(Algunas con desenlace fatal), trombocitopenia (3,5%), reacciones de hipersensibilidad (0,25%) y eventos hemorrágicos (por ejemplo, hemorragia cerebral 0,5%, hemorragia gastrointestinal 0,8%, y hemorragia intracraneal 0,5%)

Población adulta de 65 años o mayores con LMA con >30% de blastos en médula

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



Las reacciones adversas graves más frecuentemente (>10%) observadas provenientes de AZA-AML-001 en la rama de tratamiento con azacitidina incluyen neutropenia febril (25,0%), neumonía (20,3%), y pirexia (10,6%). Otras reacciones adversas graves informadas con menos frecuencia en la rama de tratamiento con azacitidina incluyen sepsis (5,1%), anemia (4,2%), sepsis neutropénica (3,0%), infección del tracto urinario (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), celulitis (2,1%), mareos (2,1%) y disnea (2,1%).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (>30%) con el tratamiento con azacitidina fueron eventos gastrointestinales, incluyendo constipación (41,9%), náuseas (39,8%), y diarrea (36,9%), (por lo general de grado 1-2), trastornos generales y afecciones en el sitio de administración incluyendo pirexia (37,7%); por lo general de grado 1-2) y eventos hematológicos, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%), (por lo general de grado 3-4).

La tabla a continuación contiene reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina obtenidas a partir de los principales estudios clínicos en SMD y LMA y de vigilancia posterior a la comercialización. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1000 a <1/100); raras (>1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000); no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se representan en la siguiente tabla de acuerdo con la frecuencia más alta observada en cualquiera de los principales estudios clínicos.

Tabla: RsAD informados en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No se conoce
Infecciones e infestaciones	Neumonía* (incluidas bacteriana, viral y fúngica), nasofaringitis	Sepsis* (incluidas bacteriana, viral y fúngica), sepsis neutropénica*, infección del tracto respiratorio (incluido el tracto superior, y bronquitis), infección del tracto urinario, celulitis, diverticulitis, infección fúngica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección			Fascitis necrotizante*

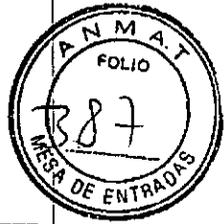
Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica Bioquímica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA

0030



		cutánea			
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, Insuficiencia de la médula ósea			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos de metabolismo y nutrición	Anorexia, disminución del apetito, hipocalcemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Efusión pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, constipación, náuseas, dolor abdominal (Incluido el dolor abdominal superior y malestar abdominal)	Hemorragia gastrointestinal* (Incluida la hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis,			

  
 Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica Bioquímica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA



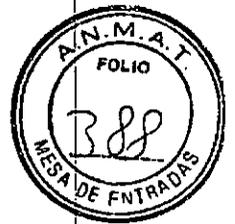
		sangrado gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Petequias, prurito (incluido el generalizado), erupción, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, erupción macular	Dermatosis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluido el dolor de espalda, huesos, y en extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, creatinina sérica elevada	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor de pecho, eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, infección en el sitio de inyección (no especificada)	Moretones, hematomas, induración, erupción, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia ( en el sitio de inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el sitio del catéter		Necrosis en el sitio de inyección	
Investigaciones	Disminución de peso				

\*raramente se han informado casos de muerte

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**Reacciones adversas hematológicas**

*Adriana M. E. Bava*  
 Adriana M. E. Bava  
 Farmacéutica - Bioquímica  
 Directora Técnica y Apoderada  
 GP Pharm SA



Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia 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 neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%) algunos con desenlace fatal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p.ej., G-CSF) para la neutropenia.

#### Hemorragias

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

#### Hipersensibilidad

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

#### Reacciones adversa de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de inyección. En el ensayo fundamental, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estas reacciones cutáneas se deben distinguir de las infecciones de tejido blando, que a veces se producen en el sitio de la inyección. Se han informado infecciones del tejido blando con azacitidina, incluyendo celulitis y fascitis necrotizante que en raras ocasiones conducen a la muerte, en el entorno posterior a la comercialización.

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



**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**

Se han informado anomalías renales que variaron entre creatinina sérica elevada y hematuria a acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte en los pacientes tratados con azacitidina. Además se ha informado acidosis tubular renal, desarrollada en sujetos con leucemia mielógena crónica (LMC) tratados con azacitidina y etopósido. Si se producen disminuciones inexplicables en el bicarbonato sérico (<20 mmol/l) o elevaciones de la creatinina sérica, se debe disminuir la dosis o retrasar la administración.

**Reacciones adversas hepáticas**

Se han informado pacientes con extensa carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica que experimentaron insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

**Eventos cardíacos**

Los datos provenientes de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo en los eventos cardíacos en pacientes con diagnóstico reciente de LMA tratados con azacitidina.

**Población de edad avanzada**

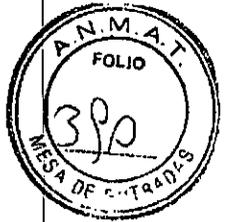
Existe información limitada de seguridad disponible con azacitidina en pacientes > 85 años (con 14 [5,9%] pacientes > 85 años en el estudio AZA-LMA-001).

**Informar la sospecha de reacciones adversas**

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud informar toda sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de informes.

**Sobredosificación**

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/808-2655

Presentación: Envases con 1,2 y 3 viales y 25, 50 y 100 viales para uso hospitalario exclusivamente.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2° y 8°C durante 8 horas.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos"**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS GP PHARM SA**

**Irala 1575 C1164ACI CABA**

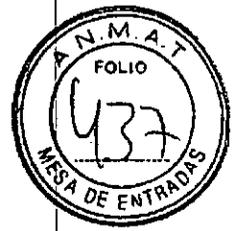
**Dirección técnica: Adriana Bava, farmacéutica**

**Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA**

**Fecha de última revisión:**

  
**Adriana M. E. Bava**  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA

010 3 5



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**AZACITIDINA GP PHARM**

**AZACITIDINA 25mg/ml**

**POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE**

**Administración subcutánea o intravenosa**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

**Qué es AZACITIDINA GP PHARM y para qué se utiliza**

- AZACITIDINA GP PHARM contiene el principio activo azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas.
- AZACITIDINA GP PHARM se utiliza en adultos que no son aptos para el trasplante de células madre para tratar:

Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la médula ósea que causan la producción de una cantidad demasiado baja de células sanguíneas.

Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Leucemia mieloide aguda (LMA).

Estas son enfermedades que afectan a la médula ósea y pueden causar problemas con la producción de células sanguíneas normales.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa AZACITIDINA GP PHARM o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

**Antes de usar AZACITIDINA GP PHARM**

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bloquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



*-No use AZACITIDINA GP PHARM*

- Si es alérgico (hipersensible; a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de AZACITIDINA GP PHARM
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el período de lactancia

***Tenga especial cuidado con AZACITIDINA GP PHARM***

Compruebe con su médico antes de usar este medicamento si:

● Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.

- Sufre una enfermedad de los riñones.
- Padece una enfermedad del hígado
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad del corazón o ataque al corazón o un historial de enfermedad pulmonar.

Si no está seguro de que alguna de las condiciones anteriores le afecte, consulte a su médico antes de que le administren *AZACITIDINA GP PHARM*.

*AZACITIDINA GP PHARM* no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Antes de empezar el tratamiento con *AZACITIDINA GP PHARM* y al inicio de cada período 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.

En los varones que reciben *AZACITIDINA GP PHARM*, consulte la sección "Embarazo y lactancia", más adelante.

**Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales. Esto se debe a que *AZACITIDINA GP PHARM* puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan.

Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que *AZACITIDINA GP PHARM* actúa.

**Embarazo y lactancia**

  
Adriana M. E. Bava  
Farmaceutica Bloquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



No debe usar *AZACITIDINA GP PHARM* durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé.

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Azacitidina y hasta tres meses después del mismo.

Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con *AZACITIDINA GP PHARM*.

No debe usar *AZACITIDINA GP PHARM* durante el período de lactancia. Se desconoce si *AZACITIDINA GP PHARM* pasa a la leche de la madre, por lo tanto, no debe dar el pecho a su hijo durante el tratamiento.

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con *AZACITIDINA GP PHARM*.

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con *AZACITIDINA GP PHARM* y hasta tres meses después del mismo.

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas personas pueden sentirse cansadas mientras reciben *AZACITIDINA GP PHARM*. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

#### **CÓMO USAR *AZACITIDINA GP PHARM***

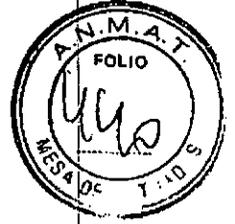
Su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle *AZACITIDINA GP PHARM*.

La dosis normal es de  $75 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de *AZACITIDINA GP PHARM* dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si fuera necesario, puede cambiarle la dosis. *AZACITIDINA GP PHARM* se administra todos los días durante una semana, seguido de un período 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 *AZACITIDINA GP PHARM* en forma de

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



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 producto, pregunte a su médico

#### **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

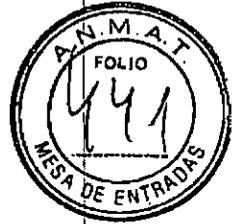
Al igual que todos los medicamentos, *AZACITIDINA GP PHARM* puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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

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

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA

01038



(hipersensibilidad).

Los efectos adversos pueden producirse con cierta frecuencia, definiéndose de la siguiente manera:

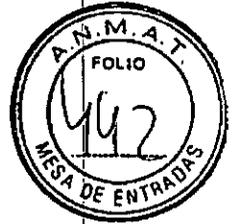
Muy frecuentes: Afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes
Poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes
Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes
Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Efectos adversos muy frecuentes:**

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 moretones.
- 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.
- Picazón.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



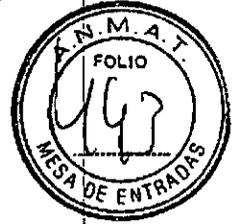
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Problemas para dormir (insomnio)
- Sangrado de nariz (epistaxis)
- Dolores musculares
- Debilidad (astenia)
- Pérdida de peso
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre

**Efectos adversos frecuentes:**

**Sangrado en el interior de la cabeza**

- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis) que puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos, 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, moretón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picazón 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.

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA



- Pérdida de peso.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Cubierta blanca sobre la lengua, en el interior de las mejillas y a veces en el paladar, encías y amígdalas (infección fúngica oral)
- Desmayos
- Caída de la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que lleva a mareos cuando se mueve a una posición de pie o sentado.
- Somnolencia.
- Sangrado debido a la línea de catéter.
- Enfermedad que afecta al intestino, que puede causar fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (efusión pleural).
- Escalofríos
- Espasmo muscular
- Erupción cutánea con picazón en la piel (urticaria)

**Efectos adversos pocos frecuentes:**

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas color ciruela elevadas en la piel con fiebre.
- Ulceraciones dolorosas de la piel (pioderma gangrenoso)

**Efectos adversos raros:**

- Tos seca.
- Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos
- Síndrome de lisis tumoral - se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas

Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pham SA

0036



complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición 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 lo tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Efectos no conocidos (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles)

- Infección de las capas profundas de la piel, que se propaga rápidamente dañando la piel y tejidos, y que puede ser de riesgo de vida (fascitis necrotizante).

*Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre fuera grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico*

*“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”*

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

##### **Composición de AZACITIDINA GP PHARM**

El principio activo es azacitidina. Un vial contiene 100 mg de azacitidina. Después de la reconstitución con 4 ml de agua para preparaciones Inyectables, la suspensión reconstituida contiene 25 mg/ml de azacitidina.

El otro componente es manitol.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase:**

*AZACITIDINA GP PHARM* es un polvo blanco para suspensión inyectable y se entrega en un vial de vidrio que contiene 100 mg de azacitidina.

#### **CONSERVACION**

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

No utilice *AZACITIDINA GP PHARM* después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Su médico o farmacéutico es responsable de la conservación de *AZACITIDINA GP PHARM*. También es responsable de la eliminación correcta de *AZACITIDINA GP PHARM* que no se utilice.

  
Adriana M. E. Bava  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pharm SA

0036



AZACITIDINA GP PHARM reconstituido para administración intravenosa puede almacenarse a una temperatura de 25°C (77°F), pero se debe completar la administración dentro de la hora de su reconstitución.

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

Atención especializada para niños: Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez:  
Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal

(011)-4-962-2247 ó (011) 4-962-6666

Atención especializada para adultos:

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

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos”

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:.....

**LABORATORIOS GP PHARM SA**

**Irala 1575 C1164ACI CABA**

**Dirección Técnica: Adriana Bava- Farmacéutica**

**Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA: Buenos Aires**

Fecha de última revisión”...../...../.....”

  
**Adriana M. E. Bava**  
Farmacéutica Bioquímica  
Directora Técnica y Apoderada  
GP Pham SA



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-005088-10-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **0036**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por GP PHARM 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 GP PHARM.

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE Nº 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 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE

*M*  
*1*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

PACIENTES ADULTOS QUE NO CONSIDERAN APTOS PARA EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS Y QUE PADECEN: -SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS INTERMEDIOS 2 Y DE ALTO RIESGO, SEGÚN EL SISTEMA INTERNACIONAL DE PUNTUACIÓN PRONÓSTICA (IPSS). -LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA CON EL 10 AL 29% DE BLASTOS MEDULARES SIN TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO. -LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON EL 20 AL 30% DE BLASTOS Y DISPLASIA MULTILÍNEA, SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

Concentración/es: 100 mg DE AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 mg.

Excipientes: MANITOL 100.0 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTAL (IV-SC).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 3, 25, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLAS SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

↙ ↘



Ministerio de Salud  
Secretaría de Política y  
Regulación Sanitaria  
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado N° 58255, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 02 ENE 2017 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**0036**

  
DR. ROBERTO LINARES  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.