



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3120**

BUENOS AIRES, 02 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022650-08-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VIDAZA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 100mg, aprobada por Certificado N° 54.168.

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

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

3120

Que a fojas 241 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIDAZA / AZACITIDINA, aprobada por Certificado N° 54.168 y Disposición N° 6753/07, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 189 a 205, 206 a 222 y 223 a 239.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6753/07 los prospectos autorizados por las fojas 189 a 205, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3120

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.168 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022650-08-6

DISPOSICION N° 3120

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3120**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.168 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6753/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015440-07-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2452/08.-	Prospectos de fs. 189 a 205, 206 a 222 y 223 a 239, corresponde desglosar de fs. 189 a 205.-

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



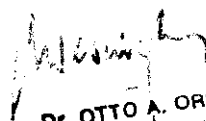
"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.168 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....  
02 MAY 2011  
de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-022650-08-6

DISPOSICIÓN N° **3 1 2 0**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENIENTE  
A.N.M.A.T.

js

3120



**VIDAZA®**  
**AZACITIDINA**  
Polvo liofilizado  
Para administración subcutánea e intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

**Composición cualitativa y cuantitativa:**

Cada vial contiene:

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

**Descripción:**

Vidaza® se presenta en forma estéril para reconstitución como suspensión para inyecciones subcutáneas o para reconstitución como solución con posterior dilución para infusión intravenosa. Los viales de Vidaza® contienen 100 mg de azacitidina y 100 mg de manitol como polvo liofilizado estéril.

**Acción terapéutica:**

Antineoplásico. Código ATC: L01BC07

**Indicaciones:**

Vidaza® esta indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico: anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (si está 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.

**Características farmacológicas:**

Se cree que el efecto antineoplásico de la 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 azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina.

**Farmacocinética:**

Se estudió la farmacocinética de la azacitidina en seis pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 75 mg/m<sup>2</sup> y de una dosis intravenosa (IV) única de 75 mg/m<sup>2</sup>. La absorción de la azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml a la 0.5 hora. La biodisponibilidad de la azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la de la azacitidina administrada en forma intravenosa es aproximadamente del 89%, de acuerdo con el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática. El volumen promedio de

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. NELSON E. CORAZZA  
Co-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT NAC. 8181  
MAT PROV. 9053

distribución seguida de una dosis intravenosa es de  $76 \pm 26$  l. El aclaramiento medio aparente es de  $167 \pm 49$  l/hora y la vida media después de la administración SC es de  $41 \pm 8$  minutos.

Los estudios publicados indican que la vía de eliminación primaria de la azacitidina y sus metabolitos es la excreción urinaria. Luego de la administración IV de azacitidina radioactiva a 5 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta en heces en un período de tres días. La excreción media de la radioactividad en orina luego de la administración subcutánea de  $^{14}\text{C}$ -azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de eliminación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones IV y SC, de aproximadamente 4 horas.

#### Farmacología Clínica:

En un estudio clínico aleatorizado, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros de los Estados Unidos, se comparó la seguridad y la eficacia de la administración subcutánea de Vidaza<sup>®</sup> más terapia de apoyo con terapia de apoyo como único tratamiento ("observación") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). En el estudio se incluyeron pacientes con AR y ARSA que cumplieran con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrado de hematíes; recuento plaquetario  $\leq 50.0 \times 10^9/l$ ; necesidad de transfusión de plaquetas; o paciente neutropénico (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) con infecciones que requerían tratamiento con antibióticos. Los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no serían incluidos. El Cuadro 1 resume las características demográficas y de las enfermedades al inicio del estudio, ambos grupos fueron muy similares.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Vidaza<sup>®</sup> de  $75 \text{ mg/m}^2$  durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a  $100 \text{ mg/m}^2$  si no se observaban efectos benéficos luego de dos ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o se postergó teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observación se cruzaran al grupo de tratamiento con Vidaza<sup>®</sup> 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 requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requiriera tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, se determinó como criterio de valoración primario la tasa de respuesta (definida en el Cuadro 2).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 19 de los 191 pacientes incluidos en el estudio, presentaban un diagnóstico de LMA en condiciones basales y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar (IdT) de todos los pacientes aleatorizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Vidaza<sup>®</sup>.

<b>Cuadro 1. Características basales demográficas y de las enfermedades</b>		
	<b>VIDAZA (N=99)</b>	<b>Observación (N= 92)</b>
<b>Sexo (n%)</b>		
Hombres	72 (72,7)	60 (65,2)



<b>Cuadro 1. Características basales demográficas y de las enfermedades</b>		
Mujeres	27 (27,3)	32 (34,8)
<b>Raza (n%)</b>		
Blanca	93 (93,9)	85 (92,4)
Negra	1 (1,0)	1 (1,1)
Latinos	3 (3,0)	5 (5,4)
Asiáticos/Orientales	2 (2,0)	1 (1,1)
<b>Edad (años)</b>		
N	99	91
Media ± SD	67,3 ± 10,39	68,0 ± 10,23
Rango	31-92	35-88
<b>Diagnóstico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)</b>		
AR	21 (21,2)	18 (19,6)
ARSA	6 (6,1)	5 (5,4)
AREB	38 (38,4)	39 (42,4)
AREB-T	16 (16,2)	14 (15,2)
LMMC	8 (8,1)	7 (7,6)
LMA	10 (10,1)	9 (9,8)
<b>Producto de transfusión utilizado en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)</b>		
Cualquier producto transfusional	70 (70,7)	59 (64,1)
Concentrado de hematíes, humano	66 (66,7)	55 (59,8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15,2)	12 (13,0)
Hetastarch (expansor de plasma)	0 (0,0)	1 (1,1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1,0)	0 (0,0)
Otros	2 (2,0)	2 (2,2)

<b>Cuadro 2. Criterios de Respuesta</b>						
		AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
<b>Respuesta Completa (RC), duración ≥4</b>	<b>Médula</b>	< 5% blastos				
	<b>Sangre periférica</b>	Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				



<b>semanas</b>			
<b>Respuesta Parcial (RP), duración <math>\geq 4</math> semanas</b>	<b>Médula</b>	Sin requerimientos de médula	Disminución $\geq 50\%$ de blastos Mejoría en la displasia de la médula
	<b>Sangre periférica</b>	Recuperación $\geq 50\%$ del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica Para la CMMoL, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción $\geq 75\%$ en el recuento en exceso sobre el límite superior normal	

La tasa de respuesta total (RC + RP) de 15,7% del grupo tratado con Vidaza<sup>®</sup> sin LMA (16,2% de todos los pacientes aleatorizados al grupo Vidaza<sup>®</sup> incluyendo LMA) fue superior de manera estadísticamente significativa a la tasa de respuesta del 0% del grupo de observación ( $p < 0,0001$ ) (Cuadro 3). La mayoría de los pacientes con RC o RP tenía 2 ó 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%, 11/14), y aumento en el número de blastos en la médula ósea o dependían de transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Vidaza<sup>®</sup> 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 que respondieron al tratamiento comenzaron a presentar estos cambios a partir del 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 aún 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.

	<b>VIDAZA (N=89)</b>	<b>Observación antes del cruce (N=83)</b>	
<b>Respuesta</b>	<b>n (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>Valor P</b>
Total (RC+RP)	14 (15,7)	0 (0,0)	(<0,0001)
Completa (RC)	5 (5,6)	0 (0,0)	(0,06)
Parcial (RP)	9 (10,1)	0 (0,0)	--

Los pacientes del grupo de observación que se cruzaron al grupo de tratamiento con Vidaza<sup>®</sup> (47 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 12,8%.

Se realizó otro estudio, multicéntrico, abierto y de grupo único que incluyó a 72 pacientes con diagnóstico de AREB, AREB-T, LMMC ó LMA. El tratamiento con Vidaza<sup>®</sup> subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RC + 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 430 respectivamente; y 80% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el



estudio. En otro estudio abierto de grupo único con 48 pacientes con AREB, AREB-T ó LMA y tratados con Vidaza® intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8%, una vez más con criterios similares a los descritos anteriormente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 respectivamente; y 67% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún 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 Vidaza® en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.

También se observó benéfico 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 Vidaza® experimentaron mejoría, y alrededor de 2/3 de ellos dejaron de depender de transfusiones. En el grupo de observación, sólo 5/83 pacientes cumplieron 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.

Las tasas de respuesta estimadas fueron similares independientemente del sexo y de la edad.

### Posología y forma de administración:

#### 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/m<sup>2</sup> diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

#### Ciclos de tratamiento subsiguientes

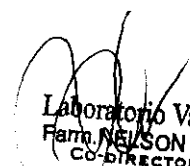
Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m<sup>2</sup> si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamiento y si no se han producido más toxicidades que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para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

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y las toxicidades renales (Ver Precauciones), y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

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

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

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
recuento absoluto de neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /l)	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /l)	

  
 Laboratorio Varifarma S.A  
 Farm. NELSON E. CORAZZA  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 MAT NAC. 8181  
 MAT PROV. Bona

<0,5	<25,0	50%
0,5 - 1,5	25,0-50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

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

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60	15-30	<15
	% 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  $\geq 25\%$  hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50% de la dosis programada.

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

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

Administración en pacientes de edad avanzada:

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



## **PREPARACIÓN:**

Vidaza® es un fármaco citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de Vidaza®.

Si, una vez reconstituido, Vidaza® entra en contacto con la piel, lave la zona minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata.

Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profusamente con agua.

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

### Preparación para administración subcutánea:

Vidaza® se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial.

Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso.

La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

### Preparación para la administración subcutánea inmediata:

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

### Preparación para la administración subcutánea diferida:

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

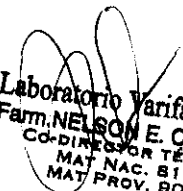
### Administración subcutánea:

A fin de obtener una suspensión homogénea, es necesario volver a suspender el contenido de la jeringa invirtiéndola 2-3 veces y hacerla rodar vigorosamente entre las palmas de las manos durante 30 segundos, inmediatamente antes de la administración.

La suspensión de Vidaza se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previo, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

### Estabilidad de la suspensión:

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

  
Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. NELSON E. CORAZZA  
Co-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. NAC. 8181  
MAT. PROV. 9083

Preparación para administración intravenosa :

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

Extraer la cantidad requerida de solución de Vidaza para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de 0,9% cloruro sodico para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa :

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

Administración intravenosa:

Vidaza® en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse en una hora tras la reconstitución del vial de Vidaza®.

Estabilidad de la solución

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

**Contraindicaciones:**

Vidaza® no está indicada para pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol. Está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Precauciones).

**Advertencias:**

Embarazo — Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Vidaza® puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia en la muerte embrionaria intrauterina (aumento en la resorción) del 44% luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m<sup>2</sup>) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral en los ratones que recibieron azacitidina hasta el día 15 de gestación a una dosis de 3-12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente el 4%-16% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m<sup>2</sup>).

En ratas, la administración IP de azacitidina en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m<sup>2</sup>) fue claramente embriotóxica; sin embargo, el tratamiento durante el periodo de pre-implante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La azacitidina provocó múltiples anomalías en los fetos de ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m<sup>2</sup>) en los días 9, 10, 11 ó 12 de gestación. En este estudio, la azacitidina causó muerte fetal



cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m<sup>2</sup> en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por cría se redujo al 9% del grupo control a la dosis máxima en el día 9 de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zopo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías costales).

No hay estudios adecuados y bien controlados con Vidaza® en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar a la paciente de potencial daño al feto. Durante el tratamiento con Vidaza® se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.

#### Administración en varones

Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Vidaza®. (Ver Precauciones: Carcinogénesis, Mutagénesis, disminución de la Fertilidad en relación con los efectos de la exposición a la azacitidina en la fertilidad masculina y la viabilidad del feto).

#### Precauciones:

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

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

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

Raramente se observaron alteraciones renales desde aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Además, se observó acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato sérico a <20 mEq/l en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico <3 mEq/l) en 5 pacientes con LMC tratados con azacitidina y etoposido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a <20 mEq/l o aumentos del NUS o de la creatinina sérica, deberá reducirse o mantenerse la dosis según se describe en la sección Posología y forma de administración.

En los pacientes con alteración de la función renal deberá monitorearse de cerca la toxicidad ya que la azacitidina y sus metabolitos se excretan por vía renal (Ver sección Posología y forma de administración).

Laboratorio Vacifarma S.A  
Farm. NELSON E. CORAZZA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. NAC. 8181  
MAT. PROV. 9053

**Interacciones:**

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con azacitidina.

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

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

Los estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1.0  $\mu\text{M}$  a 100  $\mu\text{M}$  no induce CYP 1A2, 2C19 ó 3A4/5.

**REACCIONES ADVERSAS:****Generalidades**

Reacciones adversas descritas en otras secciones: neutropenia, trombocitopenia, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, hipopotasemia, coma hepático.

Reacciones adversas más frecuentes (vía subcutánea o intravenosa): náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, fatiga, eritema en el sitio de la inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversa más frecuentes para la vía intravenosa también incluyeron: petequias, escalofríos, debilidad e hipopotasemia.

Reacciones adversas más frecuentes (>2%) que dan lugar a intervención clínica (vía subcutánea o intravenosa):

Interrupción del tratamiento: leucopenia (5,0%), trombocitopenia (3,6%), neutropenia (2,7%).

Retraso de la dosis: leucopenia (4,5%), neutropenia (4,5%) neutropenia febril (2,7%).

Reducción de la dosis: leucopenia (4,5%), neutropenia (4,1%), trombocitopenia (3,2%).

**Discusión de la información sobre reacciones adversas**

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Vidaza<sup>®</sup> de 268 pacientes, incluyendo a 116 pacientes expuestos a 6 ciclos de tratamiento (aproximadamente 6 meses) o más, y 60 pacientes expuestos a más de 12 ciclos de tratamiento (aproximadamente 1 año). Vidaza<sup>®</sup> fue estudiada principalmente en ensayos controlados con terapia de apoyo y en ensayos no controlados (n= 150 y n=118, respectivamente). La población en los estudios de administración subcutánea (n=220) tenía entre 23 a 92 años (media 66,4 años), 68% eran hombres, 94% de raza blanca, y con SMD o LMA. La población en el estudio de administración intravenosa (n=48) tenía entre 35 a 81 años (media 63,1 años), 65% hombres, y 100% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias promedio de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

El siguiente cuadro presenta los eventos adversos más frecuentes, relacionados o no con la droga, observados en al menos el 5% de los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup> en el estudio controlado con terapia de apoyo y en el estudio de administración subcutánea no controlado combinados. Es importante tener en cuenta que la duración

de la exposición fue más prolongada para el grupo tratado con Vidaza<sup>®</sup> que para el grupo de observación: los pacientes recibieron Vidaza<sup>®</sup> durante un promedio de 11,4 meses, mientras que el tiempo medio de exposición en el grupo de observación fue de 6,1 meses.

<b>Cuadro 4: Reacciones adversas más frecuentes ( <math>\geq 5\%</math> de todos los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup>)*</b>		
<b>Término preferido**</b>	<b>Todos Vidaza<sup>®</sup> *</b>	<b>Observación†</b>
	(N=220)	(N=92)
<b>Al menos un Efecto Adverso surgido durante el tratamiento</b>	219 (99,5)	89 (96,7)
Náuseas	155 (70,5)	16 (17,4)
Anemia	153 (69,5)	59 (64,1)
Trombocitopenia	144 (65,5)	42 (45,7)
Vómitos	119 (54,1)	5 (5,4)
Pirexia	114 (51,8)	28 (30,4)
Leucopenia	106 (48,2)	27 (29,3)
Diarrea	80 (36,4)	13 (14,1)
Fatiga	79 (35,9)	23 (25,0)
Eritema en el sitio de la inyección	77 (35,0)	0
Constipación	74 (33,6)	6 (6,5)
Neutropenia	71 (32,3)	10 (10,9)
Equimosis	67 (30,5)	14 (15,2)
Tos	65 (29,5)	14 (15,2)
Disnea	64 (29,1)	11 (12,0)
Decaimiento	64 (29,1)	19 (20,7)
Escalofríos	56 (25,5)	10 (10,9)
Petequias	52 (23,6)	8 (8,7)
Dolor en el sitio de la inyección	50 (22,7)	0
Artralgia	49 (22,3)	3 (3,3)
Cefalea	48 (21,8)	10 (10,9)
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
Dolor en una extremidad	44 (20,0)	5 (5,4)
Faringitis	44 (20,0)	7 (7,6)
Dolor de espalda	41 (18,6)	7 (7,6)
Contusión	41 (18,6)	9 (9,8)





**Cuadro 4: Reacciones adversas más frecuentes (  $\geq 5\%$  de todos los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup>)\***

Término preferido**	Todos Vidaza <sup>®</sup> *	Observación†
	(N=220)	(N=92)
<b>Al menos un Efecto Adverso surgido durante el tratamiento</b>	219 (99,5)	89 (96,7)
Mareo	41 (18,6)	5 (5,4)
Edema periférico	41 (18,6)	10 (10,9)
Eritema	37 (16,8)	4 (4,3)
Dolor precordial	36 (16,4)	5 (5,4)
Epistaxis	36 (16,4)	9 (9,8)
Neutropenia febril	36 (16,4)	4 (4,3)
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
Pérdida de peso	35 (15,9)	10 (10,9)
Dolor abdominal	34 (15,5)	12 (13,0)
Palidez	34 (15,5)	7 (7,6)
Nasofaringitis	32 (14,5)	3 (3,3)
Edema con fovea	32 (14,5)	9 (9,8)
Lesiones cutáneas	32 (14,5)	8 (8,7)
Disnea de esfuerzo	31 (14,1)	15 (16,3)
Hematomas en el sitio de la inyección	31 (14,1)	0
Exantema	31 (14,1)	9 (9,8)
Reacción en el sitio de la inyección	30 (13,6)	0
Ansiedad	29 (13,2)	3 (3,3)
Disminución del apetito	28 (12,7)	8 (8,7)
Fatiga agravada	28 (12,7)	4 (4,3)
Hipopotasemia	28 (12,7)	12 (13,0)
Infección de las vías aéreas superiores	28 (12,7)	4 (4,3)
Prurito	27 (12,3)	11 (12,0)
Dolor a la palpación abdominal	26 (11,8)	1 (1,1)
Depresión	26 (11,8)	7 (7,6)
Tos productiva	25 (11,4)	4 (4,3)
Insomnio	24 (10,9)	4 (4,3)
Malestar	24 (10,9)	1 (1,1)
Dolor	24 (10,9)	3 (3,3)



**Cuadro 4: Reacciones adversas más frecuentes (  $\geq 5\%$  de todos los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup>)\***

Término preferido**	Todos Vidaza <sup>®</sup> *	Observación†
	(N=220)	(N=92)
<b>Al menos un Efecto Adverso surgido durante el tratamiento</b>	219 (99,5)	89 (96,7)
Neumonía	24 (10,9)	5 (5,4)
Dolor en la región superior del abdomen	23 (10,5)	3 (3,3)
Crepitantes pulmonares	23 (10,5)	8 (8,7)
Aumento de la sudoración	23 (10,5)	2 (2,2)
Soplo cardíaco	22 (10,0)	8 (8,7)
Rinorrea	22 (10,0)	2 (2,2)
Hemorragia gingival	21 (9,5)	4 (4,3)
Linfadenopatía	21 (9,5)	3 (3,3)
Herpes simple	20 (9,1)	5 (5,4)
Hematoma	19 (8,6)	0
Sudoración nocturna	19 (8,6)	3 (3,3)
Estertores pulmonares	19 (8,6)	8 (8,7)
Taquicardia	19 (8,6)	6 (6,5)
Sibilancias	19 (8,6)	2 (2,2)
Celulitis	18 (8,2)	4 (4,3)
Disuria	18 (8,2)	2 (2,2)
Disminución de ruidos respiratorios	17 (7,7)	1 (1,1)
Letargo	17 (7,7)	2 (2,2)
Petequias en la mucosa oral	17 (7,7)	3 (3,3)
Estomatitis	17 (7,7)	0
Infección de las vías urinarias	17 (7,7)	5 (5,4)
Edema periférico	16 (7,3)	5 (5,4)
Dispepsia	15 (6,8)	4 (4,3)
Hemorroides	15 (6,8)	1 (1,1)
Hipotensión	15 (6,8)	2 (2,2)
Prurito en el sitio de la inyección	15 (6,8)	0
Reacción a las transfusiones	15 (6,8)	0
Derrame pleural	14 (6,4)	6 (6,5)
Distensión abdominal	13 (5,9)	4 (4,3)

**Cuadro 4: Reacciones adversas más frecuentes (  $\geq 5\%$  de todos los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup>)\***

Término preferido**	Todos Vidaza <sup>®</sup> *	Observación†
	(N=220)	(N=92)
<b>Al menos un Efecto Adverso surgido durante el tratamiento</b>	219 (99,5)	89 (96,7)
Calambres	13 (5,9)	3 (3,3)
Hemorragia post-procedimiento	13 (5,9)	1 (1,1)
Goteo postnasal	13 (5,9)	3 (3,3)
Roncus	13 (5,9)	2 (2,2)
Síncope	13 (5,9)	5 (5,4)
Urticaria	13 (5,9)	1 (1,1)
Anemia agravada	12 (5,5)	5 (5,4)
Heces blandas	12 (5,5)	0
Congestión nasal	12 (5,5)	1 (1,1)
Atelectasia	11 (5,0)	2 (2,2)
Dolor en la pared del tórax	11 (5,0)	0
Piel seca	11 (5,0)	1 (1,1)
Disfagia	11 (5,0)	2 (2,2)
Disnea exacerbada	11 (5,0)	3 (3,3)
Hipoestesia	11 (5,0)	1 (1,1)
Granuloma en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Cambios en la pigmentación en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Hinchazón en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Hemorragia en la boca	11 (5,0)	1 (1,1)
Dolor post procedimiento	11 (5,0)	2 (2,2)
Sinusitis	11 (5,0)	3 (3,3)
Nódulos cutáneos	11 (5,0)	1 (1,1)
Ulceración de la lengua	11 (5,0)	2 (2,2)
* Media de exposición a Vidaza <sup>®</sup> , = 11,4 meses, Media de tiempo en el brazo de observación = 6,1 meses,		
** Múltiples informes del mismo término preferido para un mismo paciente se cuentan una sola vez en cada grupo de tratamiento,		
* Incluye eventos del período de observación solamente, se excluyen los eventos luego del cruce al grupo Vidaza <sup>®</sup> ,		

<b>Cuadro 4: Reacciones adversas más frecuentes ( <math>\geq 5\%</math> de todos los pacientes tratados con Vidaza<sup>®</sup>)*</b>		
<b>Término preferido**</b>	<b>Todos Vidaza<sup>®</sup> *</b>	<b>Observación†</b>
	(N=220)	(N=92)
<b>Al menos un Efecto Adverso surgido durante el tratamiento</b>	219 (99,5)	89 (96,7)

† Incluye eventos de todos los pacientes expuestos a Vidaza<sup>®</sup>, incluyendo los pacientes luego del pase del grupo de observación,

Se observó una tendencia al aumento de la incidencia de las náuseas, vómitos, diarrea y constipación con el aumento de la dosis de Vidaza<sup>®</sup>. Las siguientes reacciones adversas fueron más pronunciadas durante los dos primeros ciclos de tratamiento con Vidaza<sup>®</sup> SC en comparación con los ciclos posteriores: náuseas, vómitos, eritema en el sitio de la inyección, constipación, escalofríos, petequias, dolor en el sitio de la inyección, hematomas en el sitio de la inyección, ansiedad, hipopotasemia, insomnio, hemorragias nasales, estertores. No pareció haber incremento en la frecuencia de las reacciones adversas durante el curso del tratamiento. No pareció haber diferencias relevantes en las reacciones adversas entre los sexos.

En general, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios de administración intravenosa y subcutánea. Las reacciones adversas que parecieron estar específicamente asociadas a la vía de administración intravenosa incluyeron reacciones en el sitio de la infusión (por ejemplo eritema o dolor) y reacciones en el sitio de aplicación del catéter (por ejemplo, infección, eritema o hemorragia).

En los estudios clínicos de Vidaza<sup>®</sup> subcutánea o intravenosa, se observaron las siguientes reacciones adversas graves en una tasa de  $<5\%$  (no incluidas en el Cuadro 4):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, depresión de la médula ósea, esplenomegalia.

Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, miocardiopatía congestiva.

Trastornos gastrointestinales: diverticulitis, hemorragias gastrointestinales, melena, abscesos perirrectales.

Trastornos generales y en el sitio de administración: hemorragia en el sitio del catéter, deterioro general de la condición física, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.  
Trastornos hepato biliares: colecistitis.

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: abscesos en las extremidades, infecciones bacterianas, blastomycosis, infección en el sitio de la inyección, sepsis por Klebsiella, faringitis por estreptococos, sepsis, neumonía por Klebsiella, bacteremia por estafilococos, infección por estafilococos, toxoplasmosis.



Trastornos del metabolismo y nutrición: deshidratación.

Trastornos del tejido conjuntivo y del músculo esquelético: dolor óseo agravado, debilidad muscular, dolor de cuello.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: leucemia cutis.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, hemorragias intracraneales.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, dolor en la región renal, insuficiencia renal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: hemoptisis, infiltración pulmonar, neumonitis, distrés respiratorio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pioderma gangrenoso, exantema prurítico, induración e la piel.

Procedimientos médicos y quirúrgicos: colecistectomía.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

**Sobredosificación:**

Sólo se informó un caso de sobredosificación con Vidaza<sup>®</sup>, durante los estudios clínicos. Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, 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 de apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con Vidaza<sup>®</sup>.

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

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

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

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar los viales no reconstituidos a 25°C. Se permiten oscilaciones de temperatura de 15°-30°C

**Presentación:**

Vidaza<sup>®</sup>, (azacitidina inyectable) se presenta como polvo liofilizado en viales para un solo uso de 100 mg en envase de cartón con 1 vial

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No: -----

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. NELSON E. COZZA  
Co-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. NAC. 8181  
MAT. PROV. 8053

3120



Importado y distribuido por:  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643 AVK) Béccar – Pcia de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Lilliana Aznar - Farmacéutica

Elaborado por:  
Ben Venue Laboratorios, Inc.  
Bedford, OH 44146

Ó

Baxter Oncology GmbH  
33790 Halle/Westfalen Germany

Para:  
Celgene Corporation  
Summit, NJ 07901  
Pharmion Corporation ha sido adquirida por Celgene Corporation

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. NELSON E. CORAZZA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAT. NAC. 8181  
MAT. PROV. 9083