



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4378

BUENOS AIRES, 05 DE MAYO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000149-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 4378



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 4378



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial AZATEVA y nombre/s genérico/s AZACITIDINA ,la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 27/10/2016 14:32:29, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF - 27/10/2016 14:32:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 27/10/2016 14:32:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 27/10/2016 14:32:29 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 4378



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

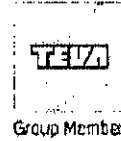
ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000149-14-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AZATEVA AZACITIDINA 100 mg Inyectable Liofilizado

Lea este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si surgen preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- **Este medicamento fue prescrito para usted exclusivamente. No entregue este medicamento a otros. Esto puede dañarlos, incluso si los signos de enfermedad son iguales a los suyos.**
- Si alguno de los efectos indeseables se torna importante, o si Ud. nota cualquier efecto secundario que no está listado en este prospecto, por favor **INFORME A SU MÉDICO.**

¿Qué contiene este prospecto?

- 1- Qué es AZATEVA y para qué se usa
- 2- Qué necesita saber antes de tomar AZATEVA
- 3- Cómo usar AZATEVA
- 4- Posibles efectos adversos.
- 5- Cómo almacenar AZATEVA
- 6- Contenido del envase y otra información.

1- ¿Qué es AZATEVA y para qué se usa?

¿Qué es AZATEVA?

AZATEVA es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antimetabolitos". AZATEVA contiene el principio activo "azacitidina".

¿Para qué se usa AZATEVA?

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

Estas enfermedades afectan a la médula ósea y pueden causar problemas en la producción normal de células de la sangre.



¿Cómo actúa AZATEVA?

AZATEVA actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Azacitidina se incorpora al material genético de las células (ácido ribonucleico [ARN] y ácido desoxirribonucleico [ADN]). Se cree que actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y DNA. Se cree que estas acciones corrigen los problemas de maduración y crecimiento de las células sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los trastornos mielodisplásicos, y que matan las células cancerosas en la leucemia.

Consulte a médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa AZATEVA o por qué se le ha recetado este medicamento.

2- ¿Qué necesita saber antes de tomar AZATEVA?

No use AZATEVA

- Si es alérgico a azacitidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar AZATEVA en los siguientes casos:

- Si tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Si tiene una enfermedad de los riñones.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar

Análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con AZATEVA y al inicio de cada periodo de tratamiento (llamado "ciclo") le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de AZATEVA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de AZATEVA con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto se debe a que AZATEVA puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que AZATEVA actúa.

Embarazo

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



Group Member

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

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

Fertilidad

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con AZATEVA. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del tratamiento con este medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos, tales como cansancio.

3. ¿Cómo usar AZATEVA?

Antes de administrarle AZATEVA, su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento.

- La dosis recomendada es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico decidirá su dosis de este medicamento dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.
- AZATEVA se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará este medicamento en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4-Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- **Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y facilidad para que salgan moretones.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden ser potencialmente mortal.
- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y**



Group Member

náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga. Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden ser potencialmente mortal.

Fiebre. Podría deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos, lo que puede ser potencialmente mortal.

Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre. Puede deberse a una infección del pulmón conocida como "neumonía" y puede ser potencialmente mortal.

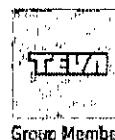
Sangrado. Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos, o sangrado en el interior de la cabeza. Estos pueden ser síntomas de tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.

Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea. Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moratones.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de las articulaciones.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor en el abdomen.
- Picor.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.



PROYECTO DE PROSPECTO
AZATEVA
AZACITIDINA 100 mg
Inyectable Liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

Uso intravenoso y subcutáneo

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de AZATEVA, contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO

CÓDIGO ATC: L01BC07

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la



Group Member

diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo a las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a azacitidina.

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de azacitidina se estudiaron en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías subcutánea e intravenosa:

Absorción: Azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; el pico de la concentración plasmática de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml ocurrió en 0,5 hora. La biodisponibilidad relativa de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (ABC).

Distribución: Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico luego de administración subcutánea fue de 167 ± 49l/h.

Metabolismo: El metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

El metabolismo de azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. Por lo tanto, la inducción o inhibición del citocromo P450 por azacitidina en concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables, es poco probable.

Excreción: Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos.



Group Member

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

En pacientes con cáncer se compararon la farmacocinética de azacitidina en 6 pacientes con función renal normal (CLcr >80 ml/min) y 6 pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) tras la administración SC diaria (días 1 a 5) en dosis de 75 mg/m²/día. La insuficiencia renal grave aumentó la exposición de azacitidina en aproximadamente un 70% después de una única administración subcutánea y un 41% después de múltiples administraciones subcutáneas. Este aumento en la exposición no se correlacionó con un aumento en los eventos adversos. La exposición fue similar a la exposición en pacientes con función renal normal recibiendo 100mg/m². Por lo tanto, no se recomienda modificar la dosis en el Ciclo 1.

Farmacogenómica: No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de azacitidina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Primer ciclo de tratamiento:

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² por día, administrados por vía subcutánea o intravenosa, durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Se debe realizar un hemograma completo, hepatograma y dosaje de creatinina plasmática antes de la dosis inicial.

Ciclos de tratamiento subsiguientes:

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



Group Member

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

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

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

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

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

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

Si se observan los valores bajos, el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea $> 25\%$ por encima de los valores nadir y en aumento. Si llegado el día 28 no se observa un incremento $> 25\%$ por encima de las cifras



mínimas, se deben realizar nuevos recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento > 25% hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50% de la dosis programada.

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

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

Administración en pacientes en edad avanzada:

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

Instrucciones para la administración subcutánea:

AZATEVA 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. No filtrar la suspensión luego de la reconstitución pues se podría remover la sustancia activa.

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.



Administración subcutánea:

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio. La suspensión de AZATEVA se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituida para administración subcutánea, AZATEVA se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C.

Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir el número de viales adecuados de AZATEVA para alcanzar la dosis deseada.

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

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

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

AZATEVA 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 AZATEVA y por lo tanto deben evitarse.



Group Member

Administración intravenosa:

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

Estabilidad de la solución:

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Embarazo: Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. Azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad para procrear que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Azacitidina. Si se usa éste fármaco durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras lo recibe, se le debe informar sobre el potencial riesgo para el feto.

Las parejas de los pacientes varones que reciben AZATEVA no deben quedar embarazadas.

Administración en varones:

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



Group Member

Madres lactantes:

No se sabe si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de tumorigenicidad demostrado de azacitidina en estudios con animales y la posibilidad de reacciones adversas graves de AZATEVA en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se suspende el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso en pediatría:

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos:

Los pacientes ancianos son más propensos a padecer disfunción renal. Controlar la función renal en estos pacientes.

Daño renal:

La insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) no tiene ningún efecto importante sobre la exposición a azacitidina después de múltiples administraciones SC. Por lo tanto, azacitidina puede ser administrada a pacientes con insuficiencia renal en el Ciclo 1 sin ajuste de la dosis.

PRECAUCIONES

Anemia, neutropenia y trombocitopenia:

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



Group Member

Insuficiencia hepática grave preexistente:

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

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

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

Anomalías renales:

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

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

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST), por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables.

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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



Group Member

REACCIONES ADVERSAS

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

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina obtenidas de los estudios clínicos y la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen como: *Muy Común* ($\geq 1/10$); *Común* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *Poco Común* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *Muy Raras* ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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



Group Member

Clasificación de órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofilica febril aguda	
Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculoesquelético		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.	Acidosis tubular renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, pirexia, dolor torácico, eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección (inespecífica)	Magulladuras, hematomas, induraciones, exantemas, prurito, inflamación, decoloración, nódulos y hemorragia (en el sitio de la inyección), malestar general. Disminución del peso		Necrosis en el sitio de la inyección

*=rara vez se han notificado casos mortales.

Reacciones adversas hematológicas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se



Group Member

producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlan mediante la vigilancia rutinaria de hemogramas completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento de colonias (por ej. G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones:

La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento de riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%), algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento de colonias (por ej. G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias:

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitadina. 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 azacitadina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo:

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden requerir el tratamiento con un medicamento concomitante, como



Group Member

antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Reacciones adversas gastrointestinales:

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas fueron manejadas sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos y laxantes y/o ablandadores fecales para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales:

En pacientes tratados con azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte.

Reacciones adversas hepáticas:

En pacientes con una gran carga tumoral por enfermedad metastásica se han notificado aparición de insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para sobredosificación con Azacitidina.

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

Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962.6666/2247

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

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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



Group Member

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

USO

Frasco ampolla de uso único para administración Subcutánea e Intravenosa. No contiene ningún tipo de conservante. Las partes no usadas de cada vial se deben desechar correctamente. No se debe guardar ninguna parte no utilizada para su administración posterior

CONSERVACION

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

PRESENTACIONES

AZATEVA: Azacitidina 100 mg Polvo Liofilizado: Estuche conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificados N°

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Elaborado y acondicionado por Laboratorio Kemex S.A., Nazarre
3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha última revisión:



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

AZATEVA

AZACITIDINA

Lote N°:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

AZATEVA
AZACITIDINA 100 MG
Polvo liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: *ver prospecto adjunto*

USO

Frasco ampolla de uso único para administración Subcutánea e Intravenosa.

Lote N°:

Vencimiento:

CONSERVACION

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

PRESENTACION

1, 5 y 10 frascos ampolla.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado y acondicionado por Laboratorio Kemex S.A., N°
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



5 de mayo de 2017

DISPOSICIÓN N° 4378

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58364

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000149-14-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

AZACITIDINA 100 mg - LIOFILIZADO



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA
Página 1 de 1

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 05 DE MAYO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 4378

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58364

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: IVAX ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AZATEVA

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

AZACITIDINA 100 mg

Excipiente (s)

MANITOL 100 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 100 MG AZACITIDINA / FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA ,5 FRASCOS AMPOLLA ,10 FRASCOS AMPOLLA

Presentaciones: 1, 5, 10

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 1 HORA

Forma de conservación: 20° C - 25° C

Otras condiciones de conservación: Y 8 HORAS DESDE 2°C HASTA 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	6300/07	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	6300/07	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX SA	6300/07	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Expediente Nº: 1-0047-0001-000149-14-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA