



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6183-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 5 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000320-15-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000320-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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).

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, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo 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 sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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 AZATIDAN y nombre/s genérico/s AZACITIDINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I .

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 18/07/2019 10:04:07, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 17/07/2019 09:51:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 24/09/2015 07:53:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 17/07/2019 09:51:49 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/07/2018 10:15:51 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2000-000320-15-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.05 11:20:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.05 11:20:12 -0300



Proyecto de prospecto: Información para el Paciente

AZATIDAN

AZACITIDINA 100 MG

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA E INTRAVENOSA

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Azacitidina 100,00 mg. Excipientes: Manitol 100 mg.

GENERALIDADES

Lea este instructivo detenidamente antes de empezar el tratamiento con este medicamento. Conserve este prospecto, ya que podría volver a necesitarlo.

Si de la lectura surgiera alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe ofrecerlo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas, ya que puede resultar perjudicial.

Si considera que ha comenzado a sufrir alguno de los efectos adversos que se detallan más adelante o alguno no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es AZATIDAN y para qué se utiliza
2. Antes de usar AZATIDAN
3. Cómo usar AZATIDAN
4. Los posibles efectos adversos
5. Cómo guardar AZATIDAN
6. Más información



1. QUÉ ES AZATIDAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

AZATIDAN contiene el principio activo Azacitidina, que se utiliza en adultos que no pueden recibir un trasplante de células madre para tratar:

- Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo,
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC),
- Leucemia mieloide aguda (LMA)

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

Como actúa AZATIDAN

Este medicamento actúa impidiendo que las células cancerígenas crezcan. Su principio activo Azacitidina se incorpora en el material genético de las células [ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN)]. Está ideado para que actúe alterando la manera en que la célula enciende y apaga los genes y también interfiriendo en la producción de ARN y ADN nuevo. Se cree que estas acciones corrigen problemas con la maduración y el crecimiento de las células sanguíneas jóvenes en la médula ósea que causan trastornos mielodisplásicos, y matan las células cancerígenas en la leucemia.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa AZATIDAN o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted.

2. ANTES DE USAR AZATIDAN

No utilice AZATIDAN

- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de este producto detallados al principio de este prospecto (**Ver Fórmula**).
- Si tiene cáncer de hígado avanzado.
- Si está amamantando.



Tenga especial cuidado con AZATIDAN. Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento si usted tiene:

- disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o blancos.
- enfermedad renal.
- enfermedad hepática.
- cardiopatía y enfermedad pulmonar.
- tumores.
- más de 85 años de edad.

Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico o farmacéutico antes usar AZATIDAN.

AZATIDAN no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con AZATIDAN y al inicio de cada período de tratamiento (llamado "ciclo"). Esto es para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y riñones están funcionando adecuadamente.

Si usted es varón, podrá consultar a su médico sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y las hierbas medicinales. Esto se debe a que AZATIDAN puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que AZATIDAN funciona.



Embarazo y lactancia

Usted no debe usar AZATIDAN durante el embarazo, ya que puede ser perjudicial para el bebé. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AZATIDAN.

Dígale a su médico inmediatamente si se queda embarazada durante el tratamiento con AZATIDAN.

Usted no debe usar AZATIDAN si está amamantando. Se desconoce si AZATIDAN pasa a la leche materna y por lo tanto no debe amamantar a su bebé durante el tratamiento. Los hombres no deben tener niños mientras reciben tratamiento con AZATIDAN. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con Azacitidina. Hable con su médico si desea conservar su esperma antes de comenzar 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 después de recibir AZATIDAN. Si esto le sucede, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR AZATIDAN

- Su médico le dará otro medicamento para prevenir las náuseas y vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento antes de administrarle AZATIDAN. La dosis habitual es de 75 mg por m² de superficie corporal.
- Su médico decidirá la dosis de AZATIDAN, dependiendo de su estado general, la altura y el peso.
- Su médico comprobará su progreso y podrá cambiar su dosis si es necesario.



AZATIDAN se administra cada día durante una semana.

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. Se recomienda un mínimo de 4 o 6 ciclos de tratamiento.

AZATIDAN se le dará a usted como una inyección bajo la piel (vía subcutánea) por un médico o farmacéutico. Puede administrarse bajo la piel en el muslo, el abdomen o el brazo.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Dígale a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- somnolencia, temblores, ictericia, hinchazón abdominal y hematomas. Estos pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y puede ser potencialmente mortal.
- Síntomas como la hinchazón de las piernas y los pies, dolor de espalda, disminución de paso de agua, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sentimientos de confusión, desasosiego o fatiga. Estos pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden ser mortales.
- Fiebre. Esto puede ser debido a una infección como consecuencia de tener bajos niveles de células blancas de la sangre, y puede ser peligrosa para la vida.
- Dolor en el pecho o dificultad para respirar que puede acompañarse con fiebre. Esto puede ser debido a una infección del pulmón denominada "neumonía", y puede ser potencialmente mortal.



- Sangrado. Tal como la sangre en las heces, debido a una hemorragia en el estómago o el intestino.

- Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción. Esto puede ser debido a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: Afecta a más de 1 de cada 10 pacientes. Frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 100. Poco frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000. Raras: Afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000. Muy raras: Afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
Frecuencia desconocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos muy frecuentes son:

- Reducción del recuento de glóbulos rojos (anemia). Usted puede sentirse cansado y pálido.
- Reducción de glóbulos blancos. Esto puede estar acompañado por fiebre. Usted también tiene mayor probabilidad de contraer infecciones.
- Conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y los hematomas.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor de pecho, falta de aliento.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de inyección, como enrojecimiento, dolor o una reacción de la piel.
- Pérdida del apetito.



- Dolores articulares, musculares y de los huesos.
- Moretones.
- Erupción.
- Manchas rojas o moradas en la piel.
- Dolor en el abdomen (dolor abdominal).
- Comezón, picazón de la piel (prurito).
- Fiebre.
- Molestias en la nariz y la garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza(cefalea).
- Ansiedad o problemas para dormir (insomnio).
- Dificultad para respirar (disnea).

Los efectos adversos frecuentes son:

- Sangrado dentro de la cabeza.
- Una infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Esto puede ser debido a los bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de la médula ósea. Esto puede causar niveles bajos de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas.
- Reducción del número de glóbulos rojos, blancos y las plaquetas (pancitopenia).
- Una infección en la orina.
- Una infección viral que causa el herpes labial (herpes).
- Sangrado de las encías, sangrado en el estómago o el intestino, sangrado alrededor de su ano (hemorragia hemorroidal), sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel, o en la piel (hematoma).
- Presencia de sangre en la orina.



- Úlceras de la boca o la lengua.
- Cambios en la piel en el sitio de inyección. Estos incluyen hinchazón, bulto duro, moretones, sangrado dentro de la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de la nariz y la garganta. Dolor de garganta.
- Dolor en la nariz o los senos paranasales o secreción nasal (sinusitis).
- Los niveles bajos de potasio en la sangre.
- La presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Falta de aliento al moverse.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Pérdida de peso.
- Letargo.
- Sensación de malestar general.
- Dolores musculares.
- Estado de confusión.
- Ansiedad.
- Pérdida de cabello.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Somnolencia.



- Agitación.
- Insuficiencia hepática.
- Protuberancias grandes y dolorosas de color ciruela en la piel, acompañado de fiebre.

Los efectos adversos raros:

- Tos seca.
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Inflamación indolora en las puntas de los dedos (dedos hipocráticos).
- Necrosis en el lugar de inyección.
- Síndrome de lisis tumoral. Complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y, a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son causadas por los productos de la ruptura de las células cancerosas que mueren y pueden incluir los siguientes: cambios en la química sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio, en consecuencia, conduce a cambios en la función del riñón, latidos del corazón, convulsiones y algunas veces la muerte. Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Los efectos adversos de frecuencia desconocida:

- Fascitis necrosante (infección aguda de la piel).

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

5. CONSERVACIÓN AZATIDAN

No utilice AZATIDAN después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.



Conservar en su envase original, en lugar seco, preferentemente entre 15°C y 30°C. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

Su médico o farmacéutico se encargan de almacenar AZATIDAN. Ellos también son responsables de la eliminación de cualquier resto de AZATIDAN no utilizado.

6. MÁS INFORMACIÓN

Composición de AZATIDAN

El principio activo es Azacitidina. Un frasco ampolla que contiene 100 mg de Azacitidina. Después de la reconstitución para inyección subcutánea con 4 ml de agua para inyección, la suspensión reconstituida contiene 25 mg / ml de azacitidina. Después de la reconstitución para inyección intravenosa con 10 ml de agua para inyección, la solución reconstituida contiene 10 mg / ml de azacitidina.

El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase

AZATIDAN se presenta como un polvo blanco para suspensión inyectable y se entrega en un frasco ampolla de vidrio que contiene 100 mg de azacitidina.

Sobredosificación

Si se le administra más cantidad de AZATIDAN de la indicada, acérquese al hospital más cercano o comuníquese a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 46962-2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

***ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.***



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar seco, preferentemente entre 15°C y 30°C

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1, 25, 50 y 100 frascos ampolla (siendo los tres últimos para Uso Hospitalario Exclusivo).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión: / /



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

AZATIDAN

AZACITIDINA 100 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA E INTRAVENOSA

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de AZATIDAN contiene: Azacitidina 100,00 mg.

Excipientes: Manitol 100 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC07

INDICACIONES

Azacitidina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) 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).
- LMA con >30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

POSOLOGÍA Y METODO DE ADMINISTRACION

Primer ciclo de tratamiento.



La dosis inicial, tanto subcutánea como intravenosa, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m² diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamientos y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 o 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberá monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal (ver **PRECAUCIONES**), y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

Ajuste la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio

En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) > 3,0 x 10⁹/L, y plaquetarios > 75,0 x 10⁹/L, se deberá ajustar la dosis de las siguientes maneras, en función de los valores nadir para un ciclo determinado.

Recuentos Nadir		% de dosis en el ciclo siguiente
ANC (10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
<0,5	<25,0	50%
0,5-1,5	25,0-50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

En pacientes con valores leucocitarios <3,0 x 10⁹/L, ANC < 1,5 x 10⁹/L, o plaquetarios < 75 x 10⁹/L, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con los valores más bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se indica abajo



excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y ANC mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores 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 >25 % hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50 % de la dosis programada.

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

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico valores inferiores a 20 mEq/L, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el BUN o la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**)

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 **PRECAUCIONES**).



PREPARACIÓN

Azacitidina es una droga citotóxica, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las suspensiones de Azacitidina. Si la Azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lave bien inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas lave bien con agua. Cada frasco ampolla de Azacitidina es de uso único y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada frasco ampolla deberán descartarse adecuadamente.

Preparación para administración subcutánea

Azacitidina debe ser reconstituida en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyectable. El diluyente deberá inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar y rodar el frasco con fuerza hasta lograr una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de Azacitidina.

Preparación para administrar subcutánea inmediata

Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas. El producto puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero deberá ser administrado dentro del término de 1 hora luego de su reconstitución.

Preparación para administración subcutánea retardada

El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. La dosis superior a 4 ml debe dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2°C-8°C) hasta 8 horas.

Luego de retirarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.



Administración subcutánea

Para obtener una suspensión homogénea, se debe suspender nuevamente el contenido de la jeringa, para lo cual se debe invertir la jeringa 2 a 3 veces y hacer rodar vigorosamente entre las palmas durante 30 segundos inmediatamente ante la administración.

Azacitidina suspensión se administra por vía subcutánea. La dosis superior a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,54 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.

Estabilidad de la suspensión

Azacitidina reconstituida para administración subcutánea puede conservarse por hasta 1 hora a 25 °C o por 8 horas entre 2° C y 8° C.

Preparación para administración intravenosa

Reconstituir el número adecuado de frasco ampolla de Azacitidina para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada frasco con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución debe ser clara. Toda especialidad farmacéutica parenteral debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permita.

Extraer la cantidad requerida de Azacitidina solución para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50 – 100 ml de solución de lactato sódico compuesta (Ringer Lactato).

Incompatibilidad de la solución Intravenosa

Azacitidina es incompatible con soluciones de dextrosa al 5 %, Hesperan, o soluciones con bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar a la tasa de degradación de Azacitidina, y por lo tanto deben evitarse.



Administración intravenosa

Azacidina solución se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un periodo de 10-40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de Azacidina.

Estabilidad de la solución

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

CONTRAINDICACIONES

Azacidina no está indicada para pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacidina o al manitol. Esta contraindicación en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **PRECAUCIONES**)

ADVERTENCIAS

El tratamiento con azacidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad. (Ver **PRECAUCIONES**)

Azacidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que azacidina es teratogénico en animales. Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacidina. (Ver **PRECAUCIONES**).

Dado que Azacidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se deberá tener precauciones en pacientes con enfermedades hepáticas. (Ver **PRECAUCIONES**). Azacidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadios avanzado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Raramente se han observado anormalidades renales con el uso de Azacidina. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a < 20 mEq/L o aumentos del



BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse la dosis según se describe en ***POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION.***

PRECAUCIONES

Análisis de laboratorio

El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán analizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes del ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para 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 ***POSOLOGIA Y ADMINISTRACION.***

Deben realizarse exámenes bioquímicos de funcionalidad hepática y creatinina sérica previamente a la iniciación de la terapia.

Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina causó malformaciones congénitas en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados con Azacitidina 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 al paciente de potencial daño al feto. Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo.

Se desaconseja procrear durante el tratamiento con Azacitidina. En estudios con animales, en ratones y ratas machos con tratamiento previo a la concepción, se observó un aumento de la pérdida embrionofetal en las parejas femeninas. Las parejas mujeres de hombres que reciben Azacitidina no deberían quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta tres meses tras finalizar el tratamiento



Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% en la muerte intrauterina de los embriones (aumento en la absorción) luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral de los ratones que recibieron azacitidina hasta el día 15 de gestación con dosis de 3-12 mg/m² (aproximadamente el 4%- 16% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²).

En ratas, azacitidina fue claramente embriotóxica cuando se administró IP en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²); sin embargo, el tratamiento durante el período de preimplante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La azacitidina provocó múltiples anomalías fetales en ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²) administrada en los días 9, 10, 11 o 12 de gestación. En este estudio, la azacitidina causa muerte fetal cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m² 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 en las extremidades (micromelia, pie equino varo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías costales).

A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Anticoncepción en hombres y mujeres



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

Lactancia

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

Empleo en insuficiencias hepática y renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina 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**).

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 **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**).

Raramente se observaron alteraciones renales, desde el aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Asimismo, 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 pacientes con LCM tratados con azacitidina y etopósido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a <20 mEq/L o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá



reducirse o suspenderse la dosis según se describe en la sección **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.**

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes de registro (AZA PH GL 2003 CL 001 y AZA-AML-001); por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de azacitidina en estos pacientes. Los datos recientes de un ensayo clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardíacos con azacitidina. Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azacitidina en pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

Del número total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, 62% fueron mayores de 65 años, 21% fueron mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, no existieron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes mayores de 65 años, en comparación a pacientes más jóvenes. Los datos de supervivencia de pacientes mayores a 65 años fueron consistentes con los resultados de supervivencia generales.



Es sabido que Azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por vía urinaria, y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente. Dado que los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar función renal disminuida, puede ser útil monitorear en ellos la funcionalidad renal.

(Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**, y **ADVERTENCIAS**).

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años.

Raza y género

No existieron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia de azacitidina entre pacientes masculinos y femeninos. Más del 90% de los pacientes en ensayos clínicos fueron caucásicos. Por lo tanto, no fue posible la comparación entre pacientes caucásicos y no caucásicos.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con azacitidina.

Un estudio in Vitro que se incubó azacitidina en fracciones de hígado humano reveló que la azacitidina puede metabolizarse por 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 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 μM a 100 μM no induce CYP 1A2, 2C19, 3A4/5.

Carcinogénesis, mutagénesis, embriotoxicidad y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Azacitidina fue evaluado en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra a una dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m²), aproximadamente el 8% de la dosis recomendada en humanos en base a mg/m².



administrada por vía intraperitoneal tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforetico, pulmón, glándula mamaria y piel, en ratones tratados con dosis de Azacitidina IP de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas tratadas dos veces por semana con dosis de 15 o 60 mg/m² (aproximadamente 20-80% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en comparación con el control.

El potencial mutagénico y clastogénico de Azacitidina fue evaluado en sistemas bacterianos in Vitro con *Salmonella typhimurium* cepas TA100 y varias cepas de trpE8, *Escherichia coli* cepas WP14 Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en el ensayo in Vitro de mutación de genes en células de linfoma de ratón y células de linfoblasto humano; y en el ensayo de micronúcleo in Vitro en células L5178Y de linfoma de ratón y células embrión de hámster Syrian. Azacitidina resultó mutagénico en los sistemas celulares bacterianos y de mamíferos. El efecto clastogénico de Azacitidina se demostró por la inducción del micronúcleo en células de ratón L5178Y y células de embrión de hámster Syrian.

La administración a ratones machos de dosis de Azacitidina de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) diariamente durante los 3 días previos a la copulación con ratones hembras resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas a dosis de 15-30 mg/m² (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) resultó la pérdida de peso de los testículos y epidídimos, y recuentos espermáticos disminuidos acompañados por tasas de embarazo disminuidas y aumento de la pérdida de los embriones en las parejas hembras. En un estudio relacionado, en ratas macho tratadas durante 16 semanas con dosis de 24 mg/m², resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

Fertilidad



No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina. 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 esperma.

REACCIONES ADVERSAS

La tabla incluida a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos principales en pacientes con SMD y LMA y de la experiencia poscomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y experiencia poscomercialización)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
-------------------------------------	----------------	------------	-----------------	-------	------------------------

Infecciones e infestaciones	Neumonía (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis.	Sepsis (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea.	Fascitis necrosante.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.	Pancitopenia, insuficiencia medular.	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia.	Deshidratación.	Síndrome de lisis tumoral.
Trastornos psiquiátricos	Insomnio.	Estado de confusión, ansiedad.	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea.	Hemorragia intracraneal, síncope, somnolencia, letargo.	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.			
Trastornos cardiacos		Derrame pericárdico.			
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática, coma hepático progresivo		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatitis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección				
Exploraciones complementarias	Disminución de peso	Equimosis, hematoma, induración,		Necrosis en el lugar de inyección (en	

<p>exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter</p>	<p>el lugar de la inyección)</p>
---	--------------------------------------

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones

La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves como sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias



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

Hipersensibilidad

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

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales



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

Reacciones adversas hepáticas

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

Acontecimientos cardiacos

Los datos de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos cardiacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años

(con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años en el estudio AZA-AML-001).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Azacitidina es un nucleósido de pirimidina análogo de la citidina. Se cree que el efecto antineoplástico de azacitidina se debe a la hipometilación del ADN y a la citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas de la médula ósea. La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in Vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede normalizar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerosas, que no responden a los mecanismos normales de control de proliferación. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina.

Se estudió la farmacocinética de la azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única 75 mg/m^2 y de una



dosis intravenosa (IV) única de 75 mg/m². La absorción de la azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 75 ± 403ng/mL a la media hora. La disponibilidad 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 (AUC) de la concentración plasmática vs. Tiempo. El volumen de distribución promedio seguido de una dosis intravenosa es de 76±26L. El clearance medio aparente es de 167± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41± 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 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos del 1 % de la dosis radioactiva administrada se excreta por heces en un periodo de tres días. La excreción media de la radioactiva en la orina luego de la administración subcutánea de ¹⁴ C- azacitidina fue del 50 %. El promedio de las vidas medias de alimentación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones IV y SC, aproximadamente 4 horas.

Farmacología Clínica

En un estudio se comparó la seguridad la eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina más terapia de apoyo como un único tratamiento ("observaciones") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL). En el estudio se incluyeron pacientes con RA y RARS se cumplían con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrados de hematíes; recuento plaquetario < 50,0 x 10⁹ /L; necesidad de la transfusión de plaquetas; o pacientes neutropénico (ANC <1,0 X 10⁹ /L) con infecciones que requerían tratamiento de antibióticos. Los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) no fueron incluidos.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m² durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m² si no se observaban efectos beneficiosos luego de los 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 observaciones se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si presentaban aumento en el número de blastos en la médula ósea, disminución de la hemoglobina, aumento en la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, o disminución plaquetaria, o si requería, o si requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requería tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, el criterio primario fue la tasa de respuesta (definida en el cuadro *Criterios de Respuesta*, aquí abajo).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que algunos de los pacientes incluidos tenían diagnóstico de LMA al inicio del estudio, y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar (TdT) de todo los pacientes aleatorizados. Aproximadamente el 55 % de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

Criterios de Respuesta.

		RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMMol
Respuesta total (RT) duración >4 semanas	Médula	<5 % blastos				
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era normal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				
Respuesta parcial (RP), duración >4 semanas	Médula	Sin Requerimientos		Disminución >50 % de blastos. Mejoría en la displasia de la médula		
	Sangre periférica	Recuperación > 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 los leucocitos se encontraban elevados al inicio del tratamiento, una reducción >75 % en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.				



Para el grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2 % de todos los pacientes aleatorizados al grupo Azacitidina incluyendo LMA) la tasa de respuesta global (RC + RP) fue de 15,7 %, y fue significativamente mayor en comparación con la tasa de respuesta de 0% del grupo de observación. La mayoría de los pacientes que lograron RC o RP tenía 2 o 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%), y aumento en el número de blastos en la médula ósea o dependían de transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Azacitidina presentaron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90 % de los pacientes con respuesta al tratamiento presentaron estos cambios hacia el 5º ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 512 y 330 días respectivamente; y 75 % de los pacientes con respuesta al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el tratamiento. Todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA.

Los pacientes del grupo de observación que se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina (47 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 12,8 %.

Otro estudio clínico que incluyó pacientes con diagnóstico de RAEB, RAEB-T, CMMoL o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RT+RP) del 13,9 % utilizando criterios similares a los descritos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 810 y 340 días respectivamente, y 80 % de los pacientes con respuestas al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el estudio. El otro estudio abierto de grupo único pacientes con RAEB, RAEB-T o LMA y tratado con Azacitidina intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8 % una vez más con criterios similares a los descritos anteriormente. La media y mediana de las duraciones de las respuestas clínicas de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y 67 % de los pacientes con respuestas al tratamiento aun tenían RP o mejor al finalizar el estudio. En ambos estudios, todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA. El régimen de



administración de Azacitidina en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.

También se observó beneficios en los pacientes que no alcanzaron el criterio para RP o mejor, pero se los consideró con "mejoría". Aproximadamente el 24 % de los pacientes tratados con Azacitidina experimentaron mejoría, y alrededor de 2/3 de ellos dejaron de depender de transfusiones. En el grupo de observación, solo un 6% de los pacientes los criterios para la mejoría, y ninguno de ellos dejó de depender de transfusiones. En los tres estudios, aproximadamente el 19 % de los pacientes alcanzó los criterios de mejoría con una mediana de duración de 195 días.

SOBREDOSIFICACIÓN

Solo se informo un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos.

Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi cuatro veces la dosis inicial recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir terapia en apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación de la Azacitidina.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Conservación

Conservar en su envase original, en lugar seco, preferentemente entre 15°C y 30°C

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1, 25, 50 y 100 frascos ampolla (siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo).

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión: / /



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo: Envase primario

AZATIDAN
AZACITIDINA 100 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES
PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA E INTRAVENOSA
200 mg de polvo liofilizado

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Vencimiento:

N° Lote:



~~FULLONE Leonardo Salvador~~
Director Técnico
FINADIET S.A.C.I.F.I.
30-50471041-2



~~GUALDI Mónica Susana~~
Apoderada
FINADIET S.A.C.I.F.I.
30-50471041-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

AZATIDAN

AZACITIDINA 100 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA E INTRAVENOSA

Venta Bajo Receta Archivada

Lote - Vencimiento

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **AZATIDAN** contiene: Azacitidina 100,00 mg.

Excipientes: Manitol 100 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

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

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Conservar en su envase original, en lugar seco, preferentemente entre 15°C y 30°C

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre N° 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos

Aires

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: este texto se repite en los envases conteniendo 25,  5 ampolla (para Uso Hospitalario Exclusivo).



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 05 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6183

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59022

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: LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I

Nº de Legajo de la empresa: 6803

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AZATIDAN

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

porcentual

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

AZACITIDINA 100 mg

Excipiente (s)

MANITOL 100 mg

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: EL ENVASE PRIMARIO ES 1 (UNO) FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 (UNO) FRASCO AMPOLLA.

ENVASES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO CON 25, 50 Y 100 FRASCOS AMPOLLA.

Presentaciones: 1, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: SC SUBCUTÁNEA 8 HORAS HELADERA

Forma de conservación, desde: 15° C Hasta: 30° C

Otras condiciones de conservación: SC SUBCUTÁNEA 1 HORA TEMP AMBIENTE Y SC

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

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

INTRAVENOSA 1 HORA A TEMP AMBIENTE

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Azacitdina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) 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). - LMA con >30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

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 S.A.	13957/16	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 S.A.	13957-16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	13957-16	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.

Expediente N°: 1-0047-2000-000320-15-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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