



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

DISPOSICIÓN N° 1092

BUENOS AIRES, 28 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015634-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZITECH / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, AZACITIDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.556.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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



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

DISPOSICIÓN N° 1092

Que a fojas 164 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada AZITECH / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, AZACITIDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 57.556 y Disposición N° 7302/14 propiedad de la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 3 a 95, para los prospectos, de fojas 96 a 98, para los rótulos y de fojas 99 a 113, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7302/14 los rótulos autorizados por las fojas 96, los prospectos autorizados por las fojas 3 a 33 y la información para el paciente



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

DISPOSICIÓN N° **1092**

autorizada por las fojas 99 a 103, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.556 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015634-14-4

DISPOSICIÓN N° **1092**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1092** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.556 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AZITECH / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, AZACITIDINA 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7302/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023259-10-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7302/14.	Prospectos de fs. 3 a 95, corresponde desglosar de fs. 3 a 33. Rótulos de fs. 96 a 98, corresponde desglosar fs. 96. Información para el paciente de fs. 99 a 113, corresponde desglosar de fs. 99 a 103.

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 57.556 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ²⁸ ENE 2015, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-015634-14-4

DISPOSICIÓN N° **1092**

Jfs


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

dl



1092

9. Proyecto de rótulos

**AZITECH
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE
(AZACITIDINA 100 MG)
Envase x 1 frasco ampolla**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

Frasco ampolla	mg/amp
Azacitidina	100,000 mg
Manitol	100,000 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: Los viales deberán mantenerse a 25 grados de temperatura, permitiéndose oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 grados centígrados

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD DE LA NACION
Certificado N°**

**ELABORADO EN LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A. PARA BIOTECHNO
PHARMA S.A.**

Gral. Villegas 1510, San Justo, Buenos Aires (B1754EQH), Argentina

ELABORADO EN LABORATORIO KEMEX S.A. PARA BIOTECHNO PHARMA S.A.
Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires (C1417DXH), Argentina

**BIOTECHNO PHARMA S.A. Avenida Vélez Sarsfield 5700 / 5780- Munro (1605)
Buenos Aires, Argentina.**

Director Técnico: Germán R. García, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Este rótulo se repite para los envases conteniendo 1, 3 y 5 viales (*para venta al público*); y 10 y 20 viales (*siendo estas últimas presentaciones para uso exclusivo hospitalario*).

Proyecto de rótulos

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

Página 1 de 1



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:
AZITECH 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable
 Azacitidina

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ESTE MEDICAMENTO.

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

Contenido del prospecto:

1. Qué es Azitech y para qué se utiliza
2. Antes de usar Azitech
3. Cómo usar Azitech
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Azitech
6. Información adicional

1. Qué es Azitech y para que se utiliza

Azitech contiene el principio activo azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas.

Azitech se utiliza en adultos no aptos para el trasplante de células madre para tratar:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la

médula ósea que causan la producción de una cantidad demasiado baja de células sanguíneas.

- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- Leucemia mieloide aguda (LMA).

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

2. Antes de usar Azitech

No use Azitech

- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de Azitech (ver sección 6).
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el periodo de lactancia.
-

Tenga especial cuidado con Azitech

Compruebe con su médico o enfermero antes de usar este medicamento si:

- Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Sufre una enfermedad de los riñones.
- Padece una enfermedad del hígado.
-

Si no está seguro de que alguna de las condiciones anteriores le afecte, consulte a su médico o a su enfermero antes de que le administren Azitech.

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

Antes de empezar el tratamiento con Azitech 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.



Los varones que reciben Azitech, consulten la sección "Embarazo y lactancia", más adelante.

Uso de otros medicamentos

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

Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que Azitech actúa.

Embarazo y lactancia

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

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

Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Azitech.

No debe usar Azitech durante el periodo de lactancia. Se desconoce si Azitech pasa a la leche de la madre; por lo tanto, no debe dar el pecho a su hijo durante el tratamiento.

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con Azitech.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Como usar Azitech

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

La dosis normal es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de Azitech dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

Azitech 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 Azitech 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 producto, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Azitech 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 moratones. Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden amenazar la vida.

Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga. Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden amenazar la vida.

Fiebre. Puede deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos y puede amenazar la vida.

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

Sangrado. Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos.

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

Los efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, definiéndose de la siguiente manera:

Muy frecuentes: Afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
Raros: Afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raros: Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Efectos adversos muy frecuentes

Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.

Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.

Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los 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.

Moratones.

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.

Efectos adversos frecuentes

Sangrado en el interior de la cabeza.

Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.

Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.

Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.

Infección de orina.

Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.
Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).
Sangre en la orina.
Úlceras en la boca o la lengua.
Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moratón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.
Enrojecimiento de la piel.
Infección de la piel (celulitis).
Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).
Concentraciones bajas de potasio en la sangre.
Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
Dificultad para respirar cuando se mueve.
Dolor en la garganta y la laringe.
Indigestión.
Pérdida de peso.
Somnolencia (letargo).
Sensación de malestar.
Dolores musculares.
Ansiedad o problemas para conciliar el sueño (insomnio).
Sensación de confusión.
Pérdida de pelo.
Insuficiencia renal.
Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes

Reacción alérgica (hipersensibilidad).
Somnolencia.
Temblores.
Insuficiencia hepática.

Efectos adversos raros

Tos seca.
Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos (dedos en palillos de tambor).
Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermero.

5. Conservación de Azitech

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No utilice Azitech después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Su médico o farmacéutico es responsable de la conservación de Azitech. También es responsable de la eliminación correcta de Azitech que no se utilice.

6. Información adicional

1092



Composición de Azitech

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

RECORDATORIO:

"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"

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

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

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

Certificado N°

ELABORADO EN LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A. PARA BIOTECHNO PHARMA S.A.

Gral. Villegas 1510, San Justo, Buenos Aires (B1754EQH), Argentina

ELABORADO EN LABORATORIO KEMEX S.A. PARA BIOTECHNO PHARMA S.A.

Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires (C1417DXH), Argentina

BIOTECHNO PHARMA S.A. Avenida Vélez Sarsfield 5700 / 5780- Munro (1605) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: German R. García, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado



1092

8. Proyecto de prospecto

**AZITECH
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES
(AZACITIDINA 100 MG)**

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

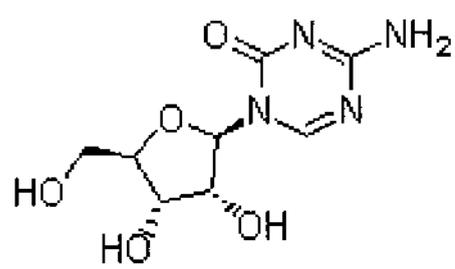
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene (mg/amp):

Componente	mg/amp
5- Azacitidina	100,000 mg
Manitol	100,000 mg

DESCRIPCIÓN:

Azitech contiene Azacitidina, que es un nucleósido pirimidinico análogo de la citidina. La Azacitidina es la 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-s-trizin-2(1H)-ona. Su fórmula estructural es la siguiente:



Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₅. El peso molecular es 224.

La Azacitidina es un sólido blanco, insoluble en acetona, etanol y metiletilcetona; ligeramente soluble en etanol/agua (50/50), propilenglicol y polietilenglicol; moderadamente soluble en agua, octanol hidrosaturado, dextrosa al 5% en agua, N-metil-2-pirrolidona, solución salina y polisorbato 80 al 5% en agua; y soluble en dimetilsulfoxido (DMSO).

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Código ATC: L01BC07

Biotecnio Pharma S.A.
 Germán Pizarra
 Farmacéutico, M.V. 15.802
 Director Técnico - Apoderado

d

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico Francés-Americano-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), leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilinea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos al provocar una hipometilación del ADN y 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 diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la Azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerígenas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a la Azacitidina.

Farmacocinética:

Se estudio la farmacocinética de la Azacitidina en seis pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 75 mg/m² y de una dosis intravenosa (IV) única de 75/m². La absorción de la Azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml a la 0.5 hora. La biodisponibilidad de la Azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la de Azacitidina administrada en forma intravenosa es aproximadamente del 89%, de acuerdo con el área bajo la curva de la concentración plasmática. El volumen promedio de distribución seguido de una dosis intravenosa es de 76 ± 26 L. El aclaramiento medio aparente es de 167 ± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración subcutánea 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 intravenosa de la Azacitidina radioactiva a 5 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta en heces en un

período de tres días. La excreción media de la radioactividad en orina luego de la administración subcutánea de ^{14}C -Azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de eliminación de la radioactividad total (Azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones intravenosa y subcutánea, de aproximadamente 4 horas.

Poblaciones especiales:

No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática o renal, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la Azacitidina (ver contraindicaciones, Advertencias y precauciones y posología y forma de administración).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

En un estudio clínico aleatorio, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros de los Estados Unidos, se comparó la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina con el tratamiento soporte solamente (Observación), en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). En el estudio se incluyeron pacientes con AR y ARSA que cumplieran con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrado de hematíes; recuento plaquetario $\leq 50.0 \times 10^9/\text{L}$; necesidad de transfusión de plaquetas o con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$) con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos; pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no serían incluidos. El cuadro 1 resume las características demográficas y de las enfermedades al inicio del estudio, ambos grupos fueron muy similares.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se disminuyó y/o se postergó teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observación se cruzaran al grupo de tratamiento con 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 se requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requiriera tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, se determinó como criterio de valoración primario la tasa de respuesta (definida en el cuadro 2).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 19 de los 191 pacientes incluidos en el estudio, presentaban un diagnóstico de LMA en condiciones basales y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratamientos de todos los pacientes aleatorios. Aproximadamente el 55% de los

pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento Azacitidina.

Cuadro 1. Características basales demográficas y de las enfermedades.

	Azacitidina (N=99)	Observación (N=92)
Sexo (n%)		
Hombres	72 (72.7)	60 (65.2)
Mujeres	27 (27.3)	32 (34.8)
Raza (n%)		
Blanca	93 (93.9)	85 (92.4)
Negra	1 (1.0)	1 (1.1)
Latinos	3 (3.0)	5 (5.4)
Asiáticos/Orientales	2 (2.0)	1 (1.1)
Edad (años)		
N	99	91
Media \pm SD	67.3 \pm 10.39	68.0 \pm 10.23
Rango	31-92	35-88
Diagnóstico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)		
AR	21 (21.2)	18 (19.6)
ARSA	6 (6.1)	5 (5.4)
AREB	38 (38.4)	39 (42.4)
AREB-T	16 (16.2)	14 (15.2)
LMMC	8 (8.1)	7 (7.6)
LMA	10 (10.1)	9 (9.8)
Productos de transfusión utilizado en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)		
Cualquier producto transfusional	70 (70.7)	59 (64.1)
Concentrado de hematies, humano	66 (66.7)	55 (59.8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15.2)	12 (13.0)
Helastarch (expansor del plasma)	0 (0.0)	1 (1.1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1.0)	0 (0.0)

otros	2 (2.0)	2 (2.2)
-------	---------	---------

Cuadro 2. Criterios de respuesta

	AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
Respuesta completa (RC) duración \geq 4 semanas	Médula	< 5% blastos			
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica			
Respuesta parcial (RP) duración \geq 4 semanas	Médula	Sin requerimientos de medula.		Disminución \geq 50% de blastos. Mejoría en la dishematopoyesis medular	
	Sangre periférica	Recuperación \geq 50% del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica. Para la LMMC, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción \geq 75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.			

La tasa de respuesta total (RC+RP) de 15,7% del grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2 % de todos los pacientes aleatorizados al grupo Azacitidina, incluyendo LMA) fue superior de manera estadísticamente significativa a la tasa de respuesta del 0% del grupo de observación ($p < 0,0001$) (cuadro 3). La mayoría de los pacientes con RC o RP tenía 2 o 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%; 11/14), y un elevado 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 ósea, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90% de los pacientes que respondieron al tratamiento comenzaron a presentar estos cambios a partir del 5º ciclo del tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 512 y 330 días respectivamente; y 75% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el tratamiento. Todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA.

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

Cuadro 3. Tasas de respuesta.

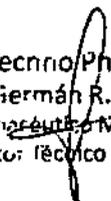
	Azacitidina (N=89)	Observación antes del cruce (N=83)	
Respuesta	N (%)	N (%)	Valor P
Total (RC+RP)	14 (15.7)	0 (0.0)	(<0.0001)
Completa (RC)	5 (5.6)	0 (0.0)	(0.06)
Parcial (RP)	9 (10.1)	0 (0.0)	--

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

Se realizó otro estudio, multicéntrico, abierto y de grupo único que incluyó a 72 pacientes con diagnóstico de AREB, AREB-T, LMMC o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RC+RP) del 13,9%, utilizando criterios similares a los descritos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 810 y 430 días respectivamente; y el 80% de los pacientes con respuesta clínica de la RP o mejor al momento de finalizar el estudio. En otro estudio, abierto de grupo único con 48 pacientes con AREB, AREB-T o LMA y tratados 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 la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y el 67% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenía 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 beneficio 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 5 de 83 pacientes cumplieron los criterios para la mejoría, y ninguno de ellos dejó de depender de las transfusiones. En los tres estudios, aproximadamente el 19% de los pacientes alcanzó los criterios de mejoría con una mediana de duración de 195 días.

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


 Biotecnio Pharma S.A.
 Germán R. García
 Farmacéutico M.N. 15.802
 Director Técnico - Apoderado



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Primer ciclo del 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 tratamiento y si no se han producido efectos tóxicos distintos de náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse más de 4 ciclos.

El tratamiento puede continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberá monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente (ver Advertencias y 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 leucocitario basales (al inicio del tratamiento) $>3,0 \times 10^9/L$, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, y plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/L$, se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de las cifras de recuento más bajas (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 en la biopsia de médula ósea al momento del nadir, según se indica a continuación; excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (el porcentaje de granulocitos maduros es mayor y el recuento absoluto de neutrófilos es mayor que al inicio de dicho curso de

Biotech Pharma S.A.
 Germán R. García
 Farmacéutico M.N. 15.802
 Director Técnico - Apoderado

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 >75	% Dosis en el ciclo siguiente		
	100	50	33
	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 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 función renal y los electrolitos séricos:

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20mEq/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 Advertencias y precauciones).

Administración en pacientes de edad avanzada:

Se sabe que la Azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que reproduzcan reacciones de 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 tiene 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 Advertencias y precauciones).

Biotechno Pharma S.A.
 Gerencia Ejecutiva
 Farmacéutica N. 15.802
 Director Técnico: Gunderado



PREPARACIÓN:

Azacidina es un fármaco citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de Azitech (Ver manipulación y eliminación).

Si, una vez reconstituido, Azitech entra en contacto con la piel, lave la zona minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata. Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profundamente con agua.

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

Preparación para administración subcutánea:

Azitech se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml. de agua estéril para inyectables. 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 25mg/ml de Azacidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

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

Preparación para la administración subcutánea diferida:

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

Administración subcutánea:

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

La suspensión de Azitech se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o



parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

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

Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir el número adecuado de viales de Azitech para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de Azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser clara. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para ver partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Extraer la cantidad requerida de solución de Azitech para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de 0,9% cloruro de sodio para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

Azitech 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 Azacitidina y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa:

Azitech 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 una hora tras la reconstitución del vial de Azitech.

Estabilidad de la solución:

Azitech reconstituido para la administración intravenosa puede almacenarse a una temperatura de 25°C, pero se debe completar la administración dentro de la hora de su reconstitución.

Biotechno Pharma S.A.
Germán P. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

1092



CONTRAINDICACIONES:

Azitech está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.
(Ver Advertencias y precauciones)

Azitech está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azacitidina o al manitol. (Ver Advertencias y precauciones)

ADVERTENCIAS:

Embarazo efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar daños fetales si se administra a una mujer embarazada. Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia en la muerte embrionaria intrauterina (aumento en la resorción) del 44% luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²) de Azacitidina en el día 10 de gestaciones. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral en los ratones que recibieron Azacitidina hasta el día 15 de gestación a una dosis 3-12 mg/m² (aproximadamente el 4%-16% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²).

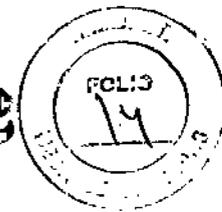
En ratas la administración de IP de Azacitidina en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de 6mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m²) fue claramente embriotóxica; sin embargo, el tratamiento durante el periodo de pre-implante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La Azacitidina provocó múltiples anomalías en los fetos de ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/ m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/ m²) administrada el día 9, 10,11 ó 12 de la gestación. En este estudio, la Azacitidina causo muerte fetal cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación. El número de animales vivos por camada se redujo al 9% con respecto a los controles en los casos en los que se administró la dosis más alta en el día 9 de gestación. La anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocelo), anomalías de las extremidades (macromelia, pie equinovaro, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastroquisis, edema y anomalías costales).

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 del potencial daño al feto.

Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.

Biotechno Pharma S.A.
Germán B. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

1092



Administración en varones:

Se debe advertir a los hombres que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina (ver precauciones: carcinogenesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad), en relación con los efectos de la exposición a la Azacitidina en la fertilidad masculina y la viabilidad del feto.

PRECAUCIONES:

El tratamiento con Azacitidina está asociado con neutropenia y trombocitopenia. Se deberá 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 mas bajos) obtenidos de acuerdo a los descrito en posología y forma de Administración.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y deterioro 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, 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 $<30\text{g/l}$. La Azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estado avanzado. (Ver contraindicaciones).

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

Raramente se observan alteraciones renales desde el aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte en pacientes tratados con Azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapicos para otras patologías. Además, se observó acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato sérico a $<20\text{ mEq/l}$ en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico $>3\text{ mEq/l}$) en 5 pacientes con LMC tratados con Azacitidina y etopósido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a $<20\text{Eq/l}$ o aumentos del nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica, deberá reducirse o mantenerse la dosis según describe en la sección posología y forma de administración.

d



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 posología y forma de administración)

Pruebas de Laboratorio:

Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos, tantos como sean necesarios, para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Antes de comenzar el tratamiento, se deben efectuar análisis de las pruebas de función hepática y de las concentraciones séricas de creatinina.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Se evaluó el potencial carcinogénico de la Azacitidina en ratas y ratones. La Azacitidina indujo tumores de sistema hematopoyético en ratones hembras tras su administración a dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) por vía IP tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una mayor incidencia de tumores en el sistema linforreticular, de pulmón, de glándula mamaria y de piel en ratones tratados con Azacitidina por vía IP a dosis de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) una vez por semana durante 50 semanas. En un estudio de evaluación del potencial de génesis tumoral, realizado con ratas a las que se administró Azacitidina dos veces por semana a dosis de 15 ó 60 mg/m² (aproximadamente el 20-80% de la dosis diaria en mg/m² recomendada en seres humanos) se observó una mayor incidencia de tumores testiculares que en los controles.

El potencial mutagénico y clastogénico de la Azacitidina fue evaluado in Vitro en sistemas bacterianos constituidos por cepas TA100 de Salmonella typhimurium, varias de trpE8 y cepas WP14 pro, WP3101P, WP3104P y CC103 de Escherichia coli; en un ensayo de mutación genética anterograda in Vitro en células murinas de linfoma (ratón) y en células linfoblastas humanas; y en un ensayo in Vitro de micronúcleos en células murinas de linfoma L5178Y y células de embriones de hámster sirio. La Azacitidina fue mutágeno tanto en sistemas celulares bacterianos como en los de mamíferos. El efecto clastogénico de Azacitidina quedó demostrado por la inducción de micronúcleos en las células L5178Y murinas y en las células embrionarias de hámster sirio.

La administración de Azacitidina en ratones macho a una dosis diaria de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en seres humanos en mg/m²) durante tres días antes del apareamiento con hembras no tratadas, dio lugar a una disminución de la fertilidad y a una pérdida de la cría durante posterior desarrollo embrionario y postnatal. El tratamiento en ratas macho administrado tres veces por



semana durante 11 ó 16 semanas en dosis de 15 a 30 mg/m² (aproximadamente el 20-40% de la dosis diaria recomendada en seres humanos en mg/m²), dio lugar a una reducción del peso de los testículos y epidídimo, así como a una disminución del recuento de espermatozoides, acompañada de un descenso de las tasas de embarazo y de un incremento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas con ellos. En un estudio relacionado, la administración durante 16 semanas a ratas macho de dosis de 24 mg/m² se observó un aumento del número de embriones anormales en las hembras apareadas con ellos, examinadas en el día 2 de gestación.

Embarazo:

Efectos teratógenos: categoría de riesgo D (ver advertencias)

Lactancia:

Se desconoce si la Azacitidina o sus metabolitos se excretan por leche materna. Dada la capacidad para generar tumores de la Azacitidina observada en estudios con animales y el potencial de reacciones adversas graves, las mujeres tratadas con Azacitidina no deben amamantar.

Administración pediátrica:

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de la Azacitidina en pacientes pediátricos.

Administración en pacientes de edad avanzada:

Del total de los pacientes incluidos en los estudios clínicos descritos en CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, el 62% tenía una edad igual o superior a 65 años y el 21% tenía una edad igual o superior a 75 años. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, la frecuencia de aparición de eventos adversos observados en los pacientes de edad igual o superior a 65 años no presentó diferencias relevantes en comparación con los pacientes de menor edad.

Se sabe que la Azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones, y el riesgo de que se produzcan reacciones de toxicidad en respuesta a la droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar una disminución en la función renal, es importante realizar monitoreos de la misma (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Azacitidina.

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

Se desconoce el potencial de inhibición de 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 μ m a 100 AM no induce a las enzimas CYP 1A2, 2C19 ó 3A4/5.

REACCIONES ADVERSAS:**Generalidades:**

Reacciones adversas descritas en otras secciones: anemia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, hipopotasemia, coma hepático. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reacciones Adversas ocurren comúnmente (vía subcutánea o intravenosa):

Náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, eritema en el sitio de inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más comunes por vía intravenosa también incluyen petequia, escalofríos, debilidad e hipopotasemia.

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

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

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

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

Discusión de la información sobre las reacciones adversas:

Dado que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los índices en los estudios clínicos de otra droga y varios no reflejan los índices que se observan en la práctica. Los datos que se describen abajo reflejan la exposición a Azacitidina en 443 pacientes MDS de 4 estudios clínicos. El estudio 1, fue un estudio controlado de cuidados paliativos (administración subcutánea),

los Estudios 2 y 3 fueron estudios de brazo único (uno con administración subcutánea y otro con administración intravenosa), y el Estudio 4 fue un estudio randomizado internacional (administración subcutánea). En los estudios 1, 2 y 3, un total de 268 pacientes se expusieron a Azacitidina, esto incluyó a 116 que recibieron 6 ciclos (aproximadamente 6 meses) o más y 60 que recibieron más de 12 ciclos (aproximadamente un año).

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Azacitidina de 268 pacientes, incluyendo a 116 pacientes expuestos a 6 ciclos de tratamiento (aproximadamente 6 meses) o mas, y 60 pacientes expuestos a mas de 12 ciclos de tratamiento (aproximadamente 1 año). Azacitidina fue estudiado principalmente en ensayos controlados con tratamiento de soporte y en ensayos no controlados (n= 150 y n=118, respectivamente). La población en los estudios de administración subcutánea (n=220) tenía entre 23 a 92 años (media 66,4 años), 68% eran hombres, 94% de raza blanca, y con SMD o LMA. La población en el estudio de administración intravenosa (n=48) tenía entre 35 a 81 años (media 63,1 años), 65% hombres, y 100% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis medias diarias comprendidas entre 50 a 100 mg/m².

En el cuadro 4 que figura a continuación muestra las reacciones adversas mas frecuentes, independientemente de si los investigadores los consideraron relacionados con el fármaco o no; estos acontecimientos aparecieron en al menos el 5% del conjunto combinado de pacientes tratados con Azacitidina en el ensayo controlado con tratamiento de soporte de la exposición fue mayor en el grupo tratado con Azacitidina que en el grupo sometido a observación: la administración de Azacitidina tuvo lugar durante una media de 11,4 meses mientras que el tiempo medio en el grupo de observación fue de 6,1 meses. En el estudio 4, se expuso a Azacitidina un total de 175 pacientes con SMD de alto riesgo (primariamente con subtipos AREB y AREB-T). De estos pacientes, se expuso a 119 de ellos a 6 o más ciclos, y a 63 por lo menos 12 ciclos. La edad media de esta población era de 68.1 años (que iba de 42 años a 83 años de edad), el 74% eran hombres y el 99% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibió Azacitidina en dosis diarias de 75 mg/m².

Cuadro 4: reacciones adversas más frecuentes (≥ 5% de todos los pacientes tratados con Azacitidina).

Biotechno Pharma S.A.
Germán B. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico Apoderado

Término preferido ^(a)	Número de pacientes (%)	
	Todos Azacitidina ^(b) (N=220)	Observación ^(c) (N=92)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	153 (69.5)	59 (64.1)
Anemia agravada	12 (5.5)	5 (5.4)
Neutropenia febril	36 (16.4)	4 (4.3)
Leucopenia	106 (48.2)	27 (29.3)
Neutropenia	71 (32.3)	10 (10.9)
Trombocitopenia	144 (65.5)	42 (45.7)
Trastornos Gastrointestinales		
Dolor Abdominal	26 (11.8)	1 (1.1)
Constipación	74 (33.6)	6 (6.5)
Diarrea	80 (36.4)	13 (14.1)
Sangrado de encías	21 (9.5)	4 (4.3)
Materia fecal blanda	12 (5.5)	0
Hemorragia bucal	11 (5.0)	1 (1.1)
Náuseas	155 (70.5)	16 (17.4)
Estomatitis	17 (7.7)	0
Vómitos	119 (64.1)	5 (5.4)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor de pecho	36 (16.4)	5 (5.4)
Hematoma en el sitio de la inyección	31 (14.1)	0
Eritema en el sitio de la inyección	77 (35)	0
Granuloma en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Dolor en el sitio de la inyección	50 (22.7)	0
Cambios de pigmentación en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Prurito en el sitio de la inyección	15 (6.8)	0
Reacción en el sitio de la inyección	30 (13.6)	0

Hinchazón en el sitio de la inyección	11 (5.0)	0
Aletargamiento	17 (7.7)	2 (2.2)
Malestar	24 (10.9)	1 (1.1)
Pirexia	114 (51.8)	28 (30.4)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	32 (14.5)	3 (3.3)
Neumonía	24 (10.9)	5 (5.4)
Infección en el tracto respiratorio superior	28 (12.7)	4 (4.3)
Daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Hemorragia post-procedimiento	13 (5.9)	1 (1.1)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	45 (20.5)	6 (6.5)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo		
Artralgia	49 (22.3)	3 (3.3)
Dolor en la pared pectoral	11 (5.0)	0
Mialgia	35 (15.9)	2 (2.2)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	41 (18.6)	5 (5.4)
Dolor de cabeza	48 (21.8)	10 (10.9)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	29 (13.2)	3 (3.3)
Insomnio	24 (10.9)	4 (4.3)
Disnea	64 (29.1)	11 (12.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	11 (5.0)	1 (1.1)
Equimosis	67 (30.5)	14 (15.2)
Eritema	37 (16.8)	4 (4.3)
Sarpullido	31 (14.1)	9 (9.8)
Nódulos en la piel	11 (5.0)	1 (1.1)
Urticaria	13 (5.9)	1 (1.1)
Trastornos Vasculares		
Hematoma	19 (8.6)	0
Hipotensión	15 (6.8)	2 (2.2)

Petaquia	52 (23.6)	8 (8.7)
----------	-----------	---------

(a)= Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento.

(b)= Incluye reacciones adversas de todos los pacientes expuestos a Azacitidina. Incluye los pacientes después del cruzamiento de observaciones.

(c)= Incluye reacciones adversas sólo del período de observación; excluyó cualquier evento adverso después del cruzamiento a Azacitidina.

El cuadro 5 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con Azacitidina en el estudio 4. De manera similar a los estudios 1 y 2 que se describieron anteriormente, la duración de la exposición al tratamiento con Azacitidina fue más prolongado (media de 12.2) en comparación con el mejor cuidado paliativo (media de 7.5 meses).

Cuadro 5: Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 5.0\%$ en los pacientes tratados con Azacitidina y el porcentaje con reacciones NCI CTFC grado ≥ 3 ; Estudio 4).

Término preferido ^(a)	Número de pacientes (%)			
	Cualquier Grado		Grado 3/4	
	Todos Azacitidina (N=175)	Solo mejor cuidado paliativo (N=102)	Todos Azacitidina (N=175)	Solo mejor cuidado paliativo (N=102)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	90 (51.4)	45 (44.1)	24 (13.7)	9 (8.8)
Neutropenia febril	24 (13.7)	10 (9.8)	22 (12.6)	7 (6.9)
Leucopenia	32 (18.3)	2 (2)	26 (14.9)	1 (1)
Neutropenia	115 (65.7)	29 (28.4)	107 (61.1)	22 (21.6)
Trombocitopenia	122 (69.7)	35 (34.3)	102 (58.3)	29 (28.4)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	22 (12.6)	7 (6.9)	7 (4)	0
Constipación	88 (50.3)	8 (7.8)	2 (1.1)	0
Diarrea	10 (5.7)	2 (2)	0	0
Náuseas	84 (48)	12 (11.8)	3 (1.7)	0
Vómitos	47 (26.9)	7 (6.9)	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	42 (24)	12 (11.8)	6 (3.4)	2 (2.0)
Ardor en el sitio de la	9 (5.1)	0	0	0

Inyección				
Eritema en el sitio de la inyección	75 (42.9)	0	0	0
Hematoma en el sitio de la inyección	11 (6.3)	0	0	0
Endurecimiento del sitio de la inyección	9 (5.1)	0	0	0
Dolor en el sitio de la inyección	33 (18.9)	0	0	0
Erupción en el sitio de la inyección	10 (5.7)	0	0	0
Reacción en el sitio de la inyección	51 (29.1)	0	1 (0.6)	0
Pirexia	53 (30.3)	18 (17.6)	8 (4.6)	1 (1.0)
Infecciones e infestaciones				
Rinitis	10 (5.7)	1 (1.0)	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	16 (9.1)	4 (3.9)	3 (1.7)	0
Infección del tracto urinario	15 (8.6)	3 (2.9)	3 (1.7)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	14 (6)	0	1 (0.6)	0
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hipocalcemia	11 (6.3)	3 (2.9)	3 (1.7)	3 (2.9)
Trastornos del sistema nervioso				
Aletargamiento	13 (7.4)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (5.1)	1 (1.0)	0	0
Insomnio	15 (8.6)	3 (2.9)	0	0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	11 (6.3)	2 (2.0)	4 (2.3)	1 (1.0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	26 (14.9)	5 (4.9)	6 (3.4)	2 (2.0)
Disnea de esfuerzo	9 (5.1)	1 (1.0)	0	0
Dolor faringolaríngeo	11 (6.3)	3 (2.9)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Eritema	13 (7.4)	3 (2.9)	0	0
Petaquia	20 (11.4)	4 (3.9)	2 (1.1)	0
Prurito	21 (12)	2 (2.0)	0	0
Erupción	18 (10.3)	1 (1.0)	0	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	15 (8.6)	4 (3.9)	2 (1.1)	2 (2.0)

(*): Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento.

En la administración subcutánea de Azacitidina la incidencia de las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento tendía a aumentar a medida que se incrementaba la dosis de Azacitidina. Las náuseas, los vómitos, el eritema, los hematomas y dolor en el lugar de inyección, el estreñimiento, los escalofríos, las petequias, el mareo, la ansiedad, la Hipopotasemia, el insomnio, la epistaxis y los estertores pulmonares tendían a ser mas marcados durante los primeros 1-2 ciclos del tratamiento con Azacitidina, en comparación con los ciclos posteriores. No hubo ninguna reacción adversa cuya frecuencia aumentase a lo largo del período de tratamiento. No parecieron existir diferencias importantes entre ambos sexos en cuanto a la aparición de reacciones adversas.

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

En los estudios clínicos de Azacitidina subcutánea o intravenosa, se observaron las siguientes reacciones adversas graves en una tasa de <5% (no incluidas en el cuadro 4).

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

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

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

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

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado



Trastornos hepatobiliares: colecistitis.

Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, hipersensibilidad.

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

Trastornos del metabolismo y nutrición: Deshidratación

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

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: leucemia cutis.

Trastornos del sistema nervioso: hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragia intracraneal.

Trastornos psiquiátricos: confusión.

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

Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales: hemoptisis, infiltración pulmonar, neumonitis, dificultad respiratoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pioderma gangrenoso, eritema pruriginoso induración de la piel.

Procedimientos médicos y quirúrgicos: colecistectomía.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Reacciones Adversas post-comercialización: síndrome de lisis tumoral, necrosis en el lugar de la inyección, y síndrome de Sweet (Dermatosis neutrofílica febril aguda).

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

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71.4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77.1%; generalmente de grado 1 ó 2).

Las reacciones adversas graves más frecuentes (>2%) observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8.0%) y anemia (2.3%). Otras reacciones adversas graves notificadas fueron infecciones tales como sepsis neutropénica y neumonía (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), 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 frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e Infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis	Sepsis, Neutropénica*, Infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, celulitis, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia, anemia.	Insuficiencia medular, 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		
Trastorno del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hemaloma		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento,	Hemorragia gastrointestinal,		



	náuseas, dolor abdominal	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		
Trastornos musculoesqueléticos 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 administración	Fatiga, pirexia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción (no especificada) en el lugar de inyección	Lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia, malestar		Necrosis en el lugar de la inyección
Exploraciones complementarias		Disminución del peso		

(*): 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 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 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 (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias

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

Hipersensibilidad

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

Reacciones 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 el ensayo pivotal, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina.

La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

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.

Experiencia Post-Comercialización - Se recibieron informes de enfermedad pulmonar intersticial en el contexto post-comercialización.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre interacción con otras drogas entre Azacitidina y otros agentes (ver Características Farmacológicas)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo – Embarazo Categoría D –Azitech puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La azacitidina fue teratogénica en animales. Se les debe aconsejar a las mujeres en edad de poder quedar embarazadas el evitar el embarazo durante el tratamiento con Azitech. Si se usa esta droga durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras está recibiendo esta droga, se le debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial al feto. Las parejas mujeres de los pacientes hombres que reciben Azitech no deben quedar embarazadas. (Ver Advertencias y precauciones).

Madres en período de Lactancia – No se sabe si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado el potencial de tumorigenicidad que mostró azacitidina en los estudios con animales y el potencial de eventos adversos graves en infantes lactantes, se debe tomar una decisión sobre si continuar con la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en Pediatría – No se establecieron la seguridad y eficacia de la droga en pacientes pediátricos.



Uso en Geriatría – Del número total de pacientes en los Estudios 1,2 y 3, el 62% tenía 65 años o más y el 21% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Además, no hubo diferencias relevantes en la frecuencia de reacciones adversas que se observaron en los pacientes de 65 años o más fueron consistentes con los resultados generales de supervivencia. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con frecuencias similares en los pacientes < 65 años de edad y en los pacientes de 65 años de edad o más. Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por el riñón y que el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Dado que los pacientes mayores tienen más probabilidad de tener deterioro de la función renal, puede ser útil el monitorear la función renal (ver Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones)

Género – No hubo diferencias clínicas relevantes en seguridad y eficacia sobre la base de género.

Raza – Más del 90% de todos los pacientes en todos los estudios fueron caucásicos. Por ende, no fue posible realizar comparaciones entre caucásicos y no caucásicos.

SOBREDOSIFICACION:

Solo se informo un caso de Sobredosificación con Azacitidina, durante los estudios clínicos. Un paciente presento 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 tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la Sobredosificación con Azacitidina.

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

- Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4362-6666/2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

RECORDATORIO:

"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"



PRESENTACION: Azitech (azacitidina para inyección) se provee como polvo liofilizado en viales de uso único. 1 vial por caja.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN:

Se deben aplicar los procedimientos pertinentes para la adecuada manipulación y eliminación de los fármacos anticancerosos.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO:

Recomendaciones para una manipulación segura

Azitech 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.

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.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados más adelante en "Procedimiento de reconstitución".

Procedimiento de reconstitución

Azitech se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C). A continuación se facilita información sobre la conservación del medicamento reconstituido.

1. Deben montarse los siguientes elementos:

- Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles.



- Toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
 3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
 4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
 5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
 6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
 7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
 8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en



el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

Conservación del medicamento reconstituido

Para uso inmediato:

La suspensión de Azitech puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Para uso posterior:

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en la heladera (temperatura entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a 8 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), la suspensión reconstituida debe colocarse en la heladera (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 22 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a 22 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cálculo de una dosis individual

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

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

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico No. 15.802
Director Técnico - Asoderado



La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina, basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m².

Dosis, mg/m ² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m ²	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión requerida reconstituida
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

Forma de administración

No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Azitech reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.

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

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

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

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

Certificado N°

ELABORADO EN LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A. PARA BIOTECHNO PHARMA S.A.

Gral. Villegas 1510, San Justo, Buenos Aires (B1754EQH), Argentina

ELABORADO EN LABORATORIO KEMEX S.A. PARA BIOTECHNO PHARMA S.A.

Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires (C1417DXH), Argentina

BIOTECHNO PHARMA S.A. Avenida Vélez Sarsfield 5700 / 5780- Munro (1605) Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: German R. García, Farmacéutico.

Lote:

Vencimiento:

Biotechno Pharma S.A.

German R. García

Farmacéutico M.N. 15.802

Director Técnico - Apoderado