



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-75425335-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-75425335-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ITERBIL / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / AZACITIDINA 100 mg; aprobada por Certificado N° 55.893.

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 la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ITERBIL / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO /

AZACITIDINA 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-81075320-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-81075214-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.893, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-75425335-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.07 11:33:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.07 11:33:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ITERBIL®
AZACITIDINA 100 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO

Para administración subcutánea e intravenosa
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **ITERBIL®** contiene: Azacitidina 100 mg; Excipientes: Manitol c.s.p.

DESCRIPCIÓN

El producto terminado se presenta como polvo liofilizado estéril para reconstitución como suspensión para inyección subcutánea o para reconstitución como solución con posterior dilución para infusión intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina.
Código ATC: L01BC07

INDICACIONES

ITERBIL® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que presentan:

- Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio 2 y alto, según el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS).
- Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) con 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

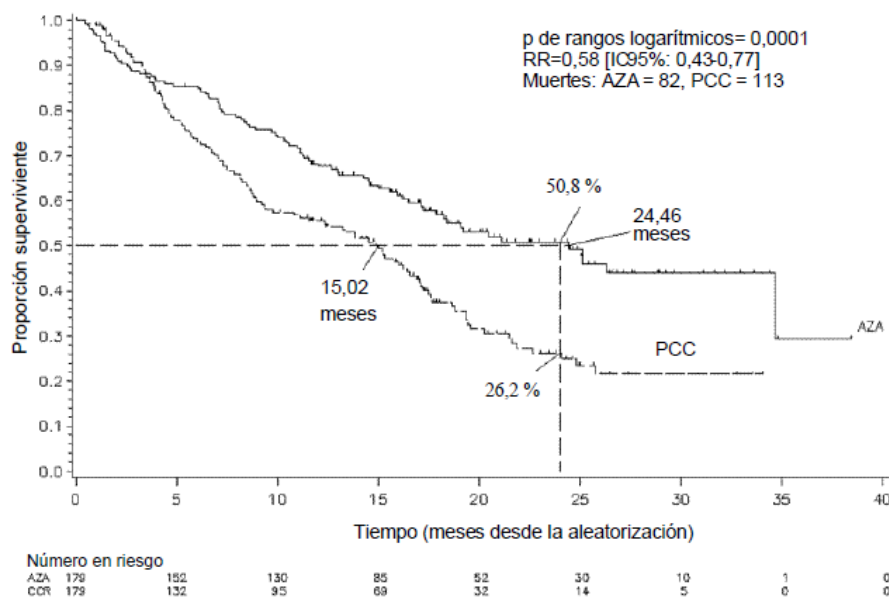
Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos que incluyen la hipometilación del ADN y la citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea. Los efectos citotóxicos de Azacitidina pueden deberse a la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis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

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta (SMD, LMMC y LMA [20-30% de blastos medulares])

Se estudió la eficacia y seguridad de Azacitidina en un estudio clínico comparativo internacional, multicéntrico, randomizado, abierto y controlado con grupos paralelos Fase III (Estudio 1), en pacientes adultos con SMD de riesgo intermedio 2 y alto, según el IPSS, anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y LMMC modificada (LMMCm) según el sistema de

clasificación franco-americano-británico (FAB). Actualmente, en el sistema vigente de clasificación de la OMS, se considera que los pacientes con AREB-T (del 21 al 30% de blastos) son pacientes con LMA. Se comparó el tratamiento con Azacitidina más el mejor tratamiento de soporte (*best supportive care* [BSC]) (n= 179) con pautas de cuidados convencionales (PCC). Las PCC consistieron en el BSC solo (n= 105), citarabina a dosis bajas más el BSC (n= 49) o quimioterapia de inducción estándar más el BSC (n= 25). Antes de la asignación aleatoria, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron esta pauta preseleccionada si no fueron asignados aleatoriamente para recibir Azacitidina. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Se excluyó del estudio a los pacientes con SMD secundarios. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia global (SG). Azacitidina se administró a una dosis de 75 mg/m² diarios por vía subcutánea (SC), durante 7 días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 9 ciclos (intervalo= 1-39), y una media de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (ITT), la mediana de edad fue de 69 años (intervalo: 38-88 años). En el análisis ITT de 358 pacientes (179 que recibieron Azacitidina y 179 PCC), el tratamiento con Azacitidina se asoció a una mediana de supervivencia de 24,46 meses, en comparación con 15,02 meses en los que recibieron el tratamiento de PCC, una diferencia de 9,4 meses, con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,0001. La razón de riesgos para el efecto del tratamiento fue 0,58 (IC95%: 0,43-0,77). Las tasas de supervivencia a los dos años fueron del 50,8 % en el caso de los pacientes tratados con Azacitidina, en comparación con el 26,2 % de los que recibieron PCC (p <0,0001).



AZA= Azacitidina; IC= intervalo de confianza; PCC= pautas de cuidados convencionales; RR= razón de riesgos

Los beneficios de Azacitidina en cuanto a la supervivencia fueron constantes, independientemente de la opción de tratamiento de PCC (BSC solo, citarabina a dosis baja más BSC o quimioterapia de inducción estándar más BSC) utilizados en el grupo control.

Cuando se analizaron los subgrupos citogenéticos de IPSS, se observaron resultados similares en cuanto a la mediana de la SG en todos los grupos (citogenético bueno, intermedio, deficiente, incluida la monosomía 7).

En los análisis de los subgrupos de edad, se observó un aumento de la mediana de SG en todos los grupos (<65 años, ≥65 años y ≥75 años).

El tratamiento con Azacitidina se asoció a una mediana del tiempo hasta la muerte o la transformación en LMA de 13,0 meses, en comparación con 7,6 meses en los pacientes que recibieron tratamiento de PCC, una mejoría de 5,4 meses con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,0025.

El tratamiento con Azacitidina también se asoció a una disminución de las citopenias y de sus síntomas relacionados. El tratamiento con Azacitidina llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. El 45,0% de los pacientes del grupo tratado con Azacitidina, que eran dependientes

de la transfusión de hematíes al inicio, pasaron a ser independientes de la transfusión de hematíes durante el período de tratamiento, en comparación con el 11,4% de los pacientes de los grupos combinados tratados con PCC (una diferencia estadísticamente significativa [$p < 0,0001$] del 33,6% [IC95%: 22,4- 44,6]). En los pacientes que dependían de transfusión de hematíes al inicio y que se convirtieron en independientes, la mediana de la duración de la independencia de la transfusión de hematíes fue de 13 meses en el grupo que recibió Azacitidina.

La respuesta fue evaluada por el investigador o por un comité de revisión independiente (CRI). La respuesta total (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) determinada por el investigador fue del 29% en el grupo tratado con Azacitidina y del 12% en el combinado con PCC ($p = 0,0001$). La respuesta total (RC + RP) determinada por el CRI en el Estudio 1 fue del 7% (12/179) en el grupo tratado con Azacitidina, en comparación con el 1% (2/179) en el combinado con PCC ($p = 0,0113$). Las diferencias entre las evaluaciones de la respuesta por el CRI y por el investigador se produjeron a consecuencia de los criterios del IWG (*International Working Group*) que requieren mejoría en los recuentos en sangre periférica y en el mantenimiento de estas mejorías durante un mínimo de 56 días. Se demostró también un beneficio en cuanto a la sobrevida en los pacientes que no habían logrado una RC o RP después del tratamiento con Azacitidina. Se alcanzó una mejoría hematológica (mayor o menor), como la determina el CRI, en el 49% de los pacientes que recibieron Azacitidina, en comparación con el 29% de los pacientes combinados tratados con PCC ($p < 0,0001$). En los pacientes con una o más anomalías citogenéticas al inicio, el porcentaje de pacientes con una respuesta citogenética mayor fue similar al de los grupos tratados con Azacitidina y con PCC combinadas. La respuesta citogenética menor fue estadísticamente significativamente ($p = 0,0015$) más alta en el grupo tratado con Azacitidina (34%), en comparación con el combinado con PCC (10%).

Población adulta ≥ 65 años con LMA con $>30\%$ de blastos medulares

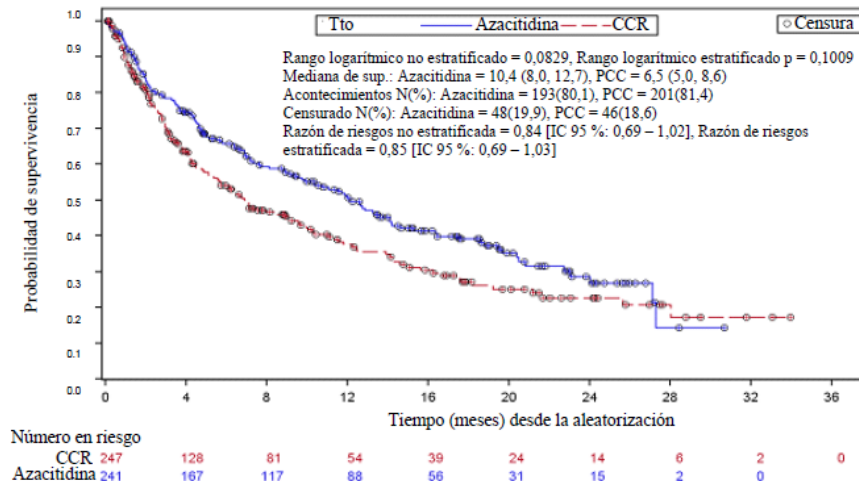
Los resultados que se muestran a continuación se refieren a la población por ITT del Estudio 2.

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de Azacitidina en un estudio Fase III internacional, multicéntrico, controlado, abierto y con grupos paralelos en pacientes ≥ 65 años con LMA *de novo* o secundaria, recientemente diagnosticada, con $>30\%$ de blastos medulares según la clasificación de la OMS y que no eran candidatos a TCMH. Se comparó Azacitidina más el BSC ($n = 241$) con las PCC. Las PCC consistieron en el BSC solo ($n = 45$), citarabina a dosis bajas más el BSC ($n = 158$) o quimioterapia intensiva estándar con citarabina y antraciclina más el BSC ($n = 44$). Antes de la aleatorización, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron la pauta preseleccionada si no fueron aleatorizados para recibir Azacitidina. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 del ECOG y anomalías citogenéticas de riesgo intermedio o desfavorable. El criterio principal de valoración del estudio fue la SG.

Azacitidina se administró por vía SC a una dosis de 75 mg/m² al día durante 7 días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 6 ciclos (intervalo: 1 a 28). Los pacientes solo con BSC durante una mediana de 3 ciclos (intervalo: 1 a 20), los con citarabina a dosis bajas durante una mediana de 4 ciclos (intervalo: 1 a 25) y los con quimioterapia intensiva estándar durante una mediana de 2 ciclos (intervalo: 1 a 3, ciclo de inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación).

Los parámetros individuales al inicio eran comparables entre los grupos de tratamiento con Azacitidina y con las PCC. La mediana de edad de los pacientes fue 75,0 años (intervalo: 64-91 años), 75,2% eran caucásicos y 59,0% de sexo masculino. Al inicio y según la clasificación de la OMS, la LMA del 60,7% de los pacientes fue clasificada como LMA sin especificar, del 32,4% como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, del 4,1% como neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento y del 2,9% como LMA con anomalías genéticas recurrentes.

En el análisis ITT de 488 pacientes (241 con Azacitidina y 247 con PCC), el tratamiento con Azacitidina se asoció a una mediana de sobrevida de 10,4 meses y con PCC a una mediana de 6,5 meses, una diferencia de 3,8 meses, con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,1009 (bilateral). La razón de riesgos para el efecto del tratamiento fue 0,85 (IC95% = 0,69 - 1,03). Las tasas de sobrevida al año fueron del 46,5% en los pacientes tratados con Azacitidina y del 34,3% en los que recibieron las PCC.



El modelo de regresión de COX ajustado para los factores pronósticos iniciales previamente especificados determinó una razón de riesgos para Azacitidina del 0,80 (IC95%= 0,66- 0,99; p= 0,0355) en comparación con las CCR.

Aunque el estudio no estaba diseñado con el suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar el tratamiento con Azacitidina con las PCC preseleccionadas, la sobrevida de los pacientes tratados con Azacitidina fue mayor en comparación con las opciones de tratamiento de las PCC consistentes en BSC solo, citarabina a dosis bajas más BSC y fueron similares en comparación con la quimioterapia intensiva estándar más BSC.

En todos los subgrupos previamente especificados (edad [<75 años y ≥ 75 años], sexo, raza, estado funcional del ECOG [0 o, 1 y 2], riesgo citogenético inicial [intermedio y desfavorable], región geográfica, clasificación de la OMS de la LMA [incluyendo LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia], recuento leucocitario inicial [$\leq 5 \times 10^9/l$ y $> 5 \times 10^9/l$], blastos medulares iniciales [$\leq 50\%$ y $> 50\%$] y antecedentes previos de SMD), hubo un beneficio en la SG con el tratamiento con Azacitidina. En unos pocos subgrupos previamente especificados, la razón de riesgos para la SG fue estadísticamente significativa, incluyendo los subgrupos de pacientes con riesgo citogenético desfavorable, con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, < 75 años, de sexo femenino y caucásicos.

Las respuestas hematológicas y citogenéticas fueron evaluadas por el investigador y por el CRI con resultados similares. La tasa de respuesta global (RC + RC con recuperación incompleta del recuento sanguíneo [RCi]) determinada por el CRI fue del 27,8% en el grupo tratado con Azacitidina y del 25,1% en los grupos combinados tratados con las PCC (p= 0,5384).

En los pacientes que lograron una RC o una RCi, la mediana de la duración de la remisión fue de 10,4 meses (IC95% = 7,2-15,2) en los tratados con Azacitidina y de 12,3 meses (IC95% = 9,0-17,0) en los tratados con las PCC. Se demostró también un beneficio en cuanto a la sobrevida en los pacientes que no habían logrado una RC con Azacitidina en comparación con las PCC.

El tratamiento con Azacitidina mejoró los recuentos en sangre periférica y llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. Se consideró que un paciente era dependiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas al inicio si había recibido una o más transfusiones de hematíes o de plaquetas durante los 56 días (8 semanas) anteriores a la aleatorización. Se consideró que un paciente era independiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas durante el periodo de tratamiento si no había recibido transfusiones de hematíes o de plaquetas durante 56 días consecutivos durante el periodo de notificación, respectivamente.

El 38,5% (IC95%= 31,1-46,2) de los pacientes tratados con Azacitidina dependientes de las transfusiones de hematíes al inicio, pasaron a ser independientes de las transfusiones de hematíes durante el período de tratamiento, en comparación con el 27,6% (IC95%= 20,9-35,1) de los pacientes de los grupos combinados tratados con las PCC. En los pacientes dependientes de las transfusiones de hematíes al inicio y que se convirtieron en independientes durante el tratamiento, la mediana de la duración de la independencia de las transfusiones de hematíes fue de 13,9 meses en el grupo que recibió Azacitidina, mientras que en el grupo tratado con las PCC no se alcanzó.

El 40,6% (IC95%= 30,9-50,8) de los pacientes tratados con Azacitidina dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio, pasaron a ser independientes de las transfusiones de plaquetas durante el período de tratamiento, en comparación con el 29,3% (IC95%= 19,7- 40,4) de los pacientes de los grupos combinados tratados con las PCC. En los pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio y que alcanzaron independencia transfusional durante el tratamiento, la mediana de la duración de la independencia de las transfusiones de plaquetas fue de 10,8 meses en el grupo que recibió Azacitidina y de 19,2 meses en el tratado con las PCC.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó utilizando el cuestionario genérico de la calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Los datos de la CVRS se pudieron analizar en un subgrupo de la población total del estudio. Aunque el análisis tiene limitaciones, los datos disponibles sugieren que los pacientes no presentan un deterioro significativo en la calidad de vida durante el tratamiento con Azacitidina.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración de una dosis SC única de 75 mg/m², Azacitidina se absorbió rápidamente, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml a la media hora. La biodisponibilidad absoluta de Azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la administración de Azacitidina administrada en forma intravenosa (IV) (dosis única de 75 mg/m²) es de aproximadamente 89%, de acuerdo con el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática vs. tiempo.

El ABC y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la administración de Azacitidina por vía SC fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución

El volumen medio de distribución después de una dosis IV es de 76 ± 26 l y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Metabolismo

A partir de la información obtenida *in vitro* el metabolismo de Azacitidina no estaría mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de Azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del CYP P450. Un estudio *in vitro* de Azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), Azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), Azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por Azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía SC. No se produce acumulación de Azacitidina tras la administración SC de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de Azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías IV y SC de ¹⁴C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que <1% se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de Azacitidina.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de Azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía SC. Tras la administración por vía SC de una dosis única de 75 mg/m², los valores de exposición medios (ABC y C_{máx}) de los pacientes con insuficiencia renal leve,

moderada y grave aumentaron en un 11-21%, un 15-27% y un 41-66%, respectivamente, en comparación con los con función renal normal. Sin embargo, la exposición se encontraba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los pacientes con función renal normal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin ajustes de la dosis inicial siempre que se monitoree la toxicidad, ya que Azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Farmacogenómica

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **ITERBIL®** debe ser iniciado y monitoreado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser premedicados con antieméticos para prevenir náuseas y vómitos.

Posología

La dosis inicial de **ITERBIL®**, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio iniciales, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m² de área de superficie corporal (ASC), inyectada por vía subcutánea, al día durante 7 días seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se recomienda un mínimo de 6 ciclos de tratamiento. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando o hasta progresión de la enfermedad.

Deberán monitorearse la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal (ver **PRECAUCIONES**), y se deberá, si es necesario, posponer el inicio del siguiente ciclo o reducir la dosis según se describe a continuación.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y de cada ciclo de tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática y determinar la creatinina sérica y bicarbonato séricos. Se deben efectuar hemogramas completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Ajuste de dosis debido a toxicidad hematológica

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

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

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos (leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$, RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, y plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento

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

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

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

Pacientes con recuentos sanguíneos reducidos (leucocitos $< 3,0 \times 10^9/l$, RAN $< 1,5 \times 10^9/l$, o plaquetas $< 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento

Después del tratamiento con Azacitidina, si la disminución del recuento de leucocitos, del RAN o de plaquetas con respecto al de antes del tratamiento es $\leq 50\%$ o superior al 50%, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no se debe retrasar y no se debe efectuar ningún ajuste de dosis. Si la disminución del recuento de leucocitos, del RAN o de plaquetas es superior al 50% con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de las líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con Azacitidina se debe retrasar hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, se debe determinar la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es $> 50\%$, no se debe efectuar un ajuste de dosis. Si la celularidad de la médula ósea es $\leq 50\%$, el tratamiento se debe retrasar y la dosis se debe disminuir, según la siguiente tabla:

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se puede administrar Azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de ajustar la dosis inicial (ver **FARMACOCINÉTICA**). En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico 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 (nitrógeno ureico en sangre) o la creatinina sérica a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar valores normales o los basales, y deberá reducirse la dosis el 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver **PRECAUCIONES**)

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor propensión a presentar una disminución en la función renal, se recomienda realizar monitoreos de la función renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver **PRECAUCIONES**). Se deben controlar las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis se deben basar en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Azacitidina en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

PREPARACIÓN

ITERBIL® es un medicamento citotóxico, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las soluciones y suspensiones de **ITERBIL®**. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos antineoplásicos. Si **ITERBIL®** reconstituido entra en contacto con la piel, lave inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lave bien con agua. Cada frasco ampolla de **ITERBIL®** es de uso único y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada frasco ampolla deberán descartarse adecuadamente.

Incompatibilidades

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

Procedimiento de reconstitución para administración subcutánea

ITERBIL® se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El período de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C).

1. Se debe contar con los siguientes elementos: Frasco/s ampolla de **ITERBIL®**; frasco/s ampolla de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles, toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml con agujas.
2. Desinfectar el tapón con las toallitas humedecidas en alcohol, extraer 4 ml de agua para preparaciones inyectables asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. Introducir la aguja de la jeringa, que contiene los 4 ml de agua para inyección, a través del tapón de goma del frasco ampolla de **ITERBIL®**, previamente desinfectado con toallitas humedecidas en alcohol; a continuación, inyectar lentamente en el frasco ampolla el agua para inyección.
4. Extraer la jeringa y la aguja, agitar vigorosamente el frasco ampolla 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. Desechar la suspensión 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. Limpiar con alcohol el tapón de goma e introducir una aguja con jeringa nueva. Invertir el frasco ampolla asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta y purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. Extraer del frasco ampolla la jeringa con la aguja y desechar la aguja.
6. Adjuntar 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), repetir todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), dividir la dosis en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa). Debido a la retención en el frasco ampolla y la aguja, es posible que no se pueda extraer toda la suspensión del vial.
8. Volver a agitar el contenido de la jeringa de dosificación inmediatamente antes de la administración. Se recomienda realizar con la aguja hacia arriba.

La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe estar entre 20°C a 25°C. Para volver a producir la suspensión, hacer rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Desechar la suspensión si contiene partículas grandes o aglomerados.

Conservación del medicamento reconstituido para administración subcutánea

Para uso inmediato:

La suspensión de **ITERBIL®** 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, desechar la suspensión reconstituida y preparar una dosis nueva.

Para uso posterior:

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

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

Dejar que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de entre 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, desechar la suspensión y preparar una dosis nueva.

Administración subcutánea

No filtrar la suspensión después de la reconstitución.

ITERBIL[®] 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.

Preparación para administración intravenosa

Utilizar los mismos elementos listados para ***Procedimiento de reconstitución para administración subcutánea, punto 1.***

Reconstituir el número adecuado de frascos ampolla de **ITERBIL[®]** para alcanzar la dosis deseada con 10 ml de agua estéril para inyección por unidad. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución resultante contendrá 10 mg/ml de Azacitidina. 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 permitan.

Extraer la cantidad requerida de solución de **ITERBIL[®]** para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50-100 ml de solución salina al 0,9% o solución de lactato sódico compuesta (Ringer Lactato).

Incompatibilidad de la solución intravenosa

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

Administración intravenosa

La solución de **ITERBIL[®]** se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un período de 10-40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de **ITERBIL[®]**.

Conservación del medicamento reconstituido para administración intravenosa

ITERBIL[®] reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según el ASC, puede calcularse de la siguiente manera:

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

La siguiente tabla se presenta como un ejemplo para calcular dosis individuales de Azacitidina, basadas en un valor promedio del ASC de 1,8 m².

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

CONTRAINDICACIONES

ITERBIL[®] no está indicado para:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a Azacitidina o a manitol.
- Pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **PRECAUCIONES**).
- Lactancia (ver **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores se deben reducir o su administración se debe retrasar según el recuento nadir y la respuesta hematológica (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los Estudios 1 y 2; por lo tanto, no se han establecido la seguridad y la eficacia de Azacitidina en estos pacientes. Los datos recientes de un estudio clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de eventos cardíacos con Azacitidina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir Azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo fatales, en pacientes tratados con Azacitidina. Se debe suspender Azacitidina en los pacientes que desarrollen fascitis necrosante y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

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 monitorear estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

PRECAUCIONES

Interacciones

A partir de la información obtenida *in vitro* el metabolismo de Azacitidina no estaría mediado por las isoenzimas del CYP P450, las UGT, SULT y GST; por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de Azacitidina sobre las enzimas del CYP450 son improbables (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo, se deben realizar pruebas de función hepática y determinar la creatinina y el bicarbonato séricos. Se deberán realizar hemogramas completos antes del inicio del tratamiento y según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Empleo en poblaciones especiales

Empleo en insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con insuficiencia hepática.

Se han notificado casos de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con carga tumoral extensa por metástasis, especialmente con albúmina sérica basal <30 g/l. Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Empleo en insuficiencia renal

En los pacientes con alteración de la función renal deberá monitorearse de cerca la toxicidad ya que Azacitidina y sus metabolitos se excretan por vía renal (Ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se observaron alteraciones renales, desde aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con Azacitidina por vía IV en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. 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 5 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 retrasarse la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico.

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre los pacientes con función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, ya que Azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Empleo en pediatría

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

Empleo en pacientes de edad avanzada

Del número total de pacientes incluidos en estudios clínicos, 62% fueron >65 años y 21% >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 >65 años, en comparación a pacientes más jóvenes. Los datos de sobrevida de pacientes >65 años fueron consistentes con los resultados de sobrevida generales.

La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con frecuencias similares en los pacientes <65 años y en los pacientes ≥65 años.

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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**, y **ADVERTENCIAS**).

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 estudios clínicos fueron caucásicos. Por lo tanto, no fue posible la comparación entre pacientes caucásicos y no caucásicos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / 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.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se desconoce el riesgo en humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, Azacitidina no se debe utilizar 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.

Lactancia

Se desconoce si Azacitidina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Dado el potencial tumorigénico mostrado para Azacitidina en estudios en animales, y debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Azacitidina.

Fertilidad

No hay información acerca del efecto de Azacitidina sobre la fertilidad en humanos. En animales se han documentado reacciones adversas con el uso de Azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo durante el tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Datos preclínicos de seguridad

Azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*. 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 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m^2) administrada por vía intraperitoneal (IP) tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforreticular, pulmón, glándula mamaria y piel, en ratones tratados con dosis de Azacitidina IP de $2,0 \text{ mg}/\text{kg}$ ($6,0 \text{ mg}/\text{m}^2$, aproximadamente un 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m^2) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas tratadas dos veces por semana con dosis de 15 o $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente 20-80% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m^2) reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en comparación con el control.

Estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una única inyección por vía IP de Azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron Azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, Azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías de las costillas).

La administración a ratones macho de dosis de Azacitidina de $9,9 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m^2) diariamente durante los 3 días previos a la copulación con ratones hembra resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y posnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas a dosis de $15\text{-}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m^2) resultó en 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 $24 \text{ mg}/\text{m}^2$, resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Azacitidina sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se ha notificado fatiga con el uso de Azacitidina. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30% de blastos medulares)

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el Estudio 1 fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%), que también se describieron en los estudios complementarios. Otras reacciones adversas graves que se notificaron de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5%), reacciones de hipersensibilidad (0,25%) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5%], hemorragia gastrointestinal [0,8%] y hemorragia intracraneal [0,5%]).

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

Población adulta ≥ 65 años con LMA con $>30\%$ de blastos medulares

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas en el grupo de tratamiento con Azacitidina del Estudio 2 fueron neutropenia febril (25,0%), neumonía (20,3%) y pirexia (10,6%). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con Azacitidina fueron sepsis (5,1%), anemia (4,2%), sepsis neutropénica (3,0%), infección de las vías urinarias (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), celulitis (2,1%), mareos (2,1%) y disnea (2,1%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) con el tratamiento con Azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo constipación (41,9%), náuseas (39,8%) y diarrea (36,9%), (generalmente grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7%; generalmente grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%), (generalmente grado 3 o 4).

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Azacitidina, obtenidas de los estudios 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 ($\geq 1/1000$ 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. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

Tabla. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con Azacitidina (estudios clínicos y experiencia poscomercialización)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
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	Insuficiencia medular, pancitopenia*			
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			

Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión*, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, constipación, 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	Dermatosis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Mialgia, espasmos musculares			
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*, 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.	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección). Malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter		Necrosis en el lugar de la inyección	

Exploraciones complementarias	Disminución del peso		
--------------------------------------	----------------------	--	--

*: Rara vez se notificaron casos mortales

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 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 el control de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de Azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (por ejemplo, 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 y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (por ejemplo, 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 e 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 estudios, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento, 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, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). 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 fueron fatales, en pacientes tratados con Azacitidina en la experiencia poscomercialización.

Reacciones adversas gastrointestinales

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

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 (ver **PRECAUCIONES**).

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 (ver **PRECAUCIONES**).

Reacciones adversas cardíacas

Los datos de un estudio clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo de los eventos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con Azacitidina (ver **ADVERTENCIAS**).

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 2).

SOBREDOSIFICACIÓN

Solo se informó 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. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas y recibir terapia de apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con Azacitidina.

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

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Juan A. Fernández Tel: (011) 4801-7767 / 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar el frasco ampolla sin reconstituir a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

Estabilidad de la suspensión

ITERBIL[®], reconstituido para administración subcutánea con agua estéril para inyección no refrigerada puede conservarse por hasta 45 minutos a 25°C o por hasta 8 horas entre 2°C y 8°C. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección refrigerada (2°C - 8°C) puede almacenarse durante 22 horas entre 2°C y 8°C.

Estabilidad de la solución

ITERBIL[®] reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

PRESENTACIÓN

ITERBIL[®]: Envases con 1 frasco ampolla para un sólo uso de 100 mg de Azacitidina como polvo liofilizado.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55.893

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824 , Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro – Farmacéutica

Elaborado en: Kemex S.A, Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-75425335 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.24 09:42:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.24 09:42:04 -03:00

PROYECTO de INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ITERBIL®
AZACITIDINA 100 mg
Inyectable Liofilizado

Lea esta información de *ITERBIL®* detenidamente antes de que le administren este medicamento. Esta información no sustituye el contacto directo con su médico para hablar acerca de su enfermedad o su tratamiento

- Conserve esta información ya que puede necesitar volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si presenta cualquier efecto adverso, aunque no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermero.

1. ¿Qué es *ITERBIL®* y para qué se utiliza?

ITERBIL® contiene el principio activo Azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. *ITERBIL®* es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antimetabolitos”.

ITERBIL® se utiliza en adultos que no son aptos para el 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.

Cómo actúa *ITERBIL®*

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

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

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *ITERBIL®*?

No utilice *ITERBIL®*

- Si es alérgico (hipersensible) a Azacitidina o a Manitol, componente de *ITERBIL®*.
- Si presenta cáncer avanzado del hígado.
- Durante el período de lactancia.

Tenga especial cuidado con *ITERBIL®*

Consulte con su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento si:

- Tiene disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Tiene enfermedad renal.
- Tiene enfermedad hepática.

- Si alguna vez ha tenido enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar.

Si no está seguro de presentar alguna de las condiciones, consulte a su médico antes de que le administren **ITERBIL[®]**.

Niños y adolescentes

ITERBIL[®] no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con **ITERBIL[®]** y al inicio de cada período de tratamiento (llamado “ciclo”) le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales. Esto se debe a que **ITERBIL[®]** puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar la manera en que **ITERBIL[®]** actúa.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No debe utilizar **ITERBIL[®]** durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **ITERBIL[®]** y hasta tres meses después del mismo. Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con **ITERBIL[®]**.

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

Lactancia

No debe utilizar **ITERBIL[®]** durante el período de lactancia. Se desconoce si **ITERBIL[®]** pasa a la leche materna; por lo tanto, no debe amamantar a su hijo durante el tratamiento.

Fertilidad

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con **ITERBIL[®]**. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **ITERBIL[®]** 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 conduzca vehículos ni utilice herramientas o máquinas si presenta efectos adversos tales como cansancio.

3. ¿Cómo debo utilizar ITERBIL[®]?

Su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle **ITERBIL[®]**.

La dosis recomendada es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de **ITERBIL[®]** dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

ITERBIL[®] se administra todos los días durante una semana, seguido de un período de reposo de tres semanas. Este “ciclo de tratamiento” se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará **ITERBIL[®]** por vía intravenosa o en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea) del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

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

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ITERBIL[®]?

Al igual que todos los medicamentos, **ITERBIL[®]** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

- **Somnolencia, temblores, coloración amarilla de la piel (ictericia), distensión abdominal y facilidad para que aparezcan hematomas.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden amenazar la vida.
- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina eliminada, 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 la materia fecal, dolor de cabeza intenso, dificultad para mover brazos y/o piernas o alteración de la consciencia. Estos pueden ser síntomas de un sangrado en el intestino o en el cerebro por tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.
- **Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picazón o erupción cutánea.** Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

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

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene una mayor probabilidad de sufrir infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moretones.
- Constipación, 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 en las articulaciones.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor en el abdomen.
- Picazón.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio).
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Dolores musculares.
- Debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sangrado en el interior de la cabeza (hemorragia intracraneal).

- 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, blancos y plaquetas.
- Disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas al mismo tiempo (pancitopenia).
- Infección urinaria.
- Una infección vírica que cause lesiones tipo herpes.
- Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado anal debido a hemorroides, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).
- Sangre en la orina.
- Úlceras en la boca o la lengua.
- Cambios en la piel en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moretón, sangrado en la piel (hematoma), erupción cutánea, picazón y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
- Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos nasales (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar al hacer esfuerzos.
- Indigestión.
- Estado de adormecimiento con disminución de la capacidad mental (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Placa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y, a veces, el paladar, las encías y las amígdalas (infección por hongos en la boca).
- Desmayo.
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que produce mareos.
- Somnolencia.
- Sangrado en el sitio de un catéter.
- Dolor abdominal con fiebre y vómitos (diverticulitis).
- Acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Escalofríos.
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picazón (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre (dermatosis neutrofílica febril aguda).
- Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).

- Inflamación de la membrana que rodea el corazón (pericarditis).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- 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 destrucción de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea como niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que pueden generar cambios en la función renal y el ritmo cardíaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infección de las capas profundas de la piel, que se extiende con rapidez dañando la piel y el tejido, lo que puede ser potencialmente mortal (fascitis necrosante).

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

5. Sobredosificación con ITERBIL®

Como este medicamento se aplica exclusivamente por un profesional sanitario es muy poco probable que se le administre demasiado o muy poco.

En caso de sobredosificación, su médico puede solicitarle un monitoreo con análisis de laboratorio y darle terapia de apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con Azacitidina.

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

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Juan A. Fernández Tel: (011) 4801-7767 / 4808-2655

6. Conservación de ITERBIL®

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice **ITERBIL®** después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del frasco ampolla y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de la conservación de **ITERBIL®**. También es responsable de la preparación y eliminación correctas del **ITERBIL®** que no se utilice.

Conservar el frasco ampolla sin reconstituir a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Si se utiliza inmediatamente

Conservar el frasco ampolla de **ITERBIL®** reconstituido para administración subcutánea con agua estéril para inyección no refrigerada hasta 45 minutos a 25°C a partir de su preparación.

Si se utiliza posteriormente

Conservar el frasco ampolla de **ITERBIL®** reconstituido para administración subcutánea con agua estéril para inyección no refrigerada hasta 8 horas entre 2°C y 8°C. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección refrigerada (2°C - 8°C) puede almacenarse durante 22 horas entre 2°C y 8°C.

Debe permitirse que la suspensión alcance una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C antes de su administración

La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes.

Conservar el frasco ampolla de **ITERBIL®** reconstituido para administración intravenosa a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

7. Información adicional de ITERBIL®

Composición de ITERBIL®

El principio activo es Azacitidina. Un frasco ampolla contiene 100 mg de Azacitidina. El otro componente es manitol.

Después de la reconstitución con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, la suspensión reconstituida para administración subcutánea contiene 25 mg/ml de Azacitidina.

Después de la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida para administración intravenosa contiene 10 mg/ml de Azacitidina.

Presentación de ITERBIL®

Envase con un frasco ampolla que contiene 100 mg de Azacitidina.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar o 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 55.893

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro – Farmacéutica

Elaborado en: Kemex S.A, Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-75425335 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.24 09:41:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.24 09:41:50 -03:00