



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-48302021-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-48302021-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIELOZITIDINA / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / AZACITIDINA 100 mg / vial; aprobada por Certificado N° 55.281.

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 Investigación Clínica y Gestión del 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 modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIELOZITIDINA / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / AZACITIDINA 100 mg / vial; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2024-11969673-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969604-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969500-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969421-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969343-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969249-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969183-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-11969106-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-11969020-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-11968948-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-11968833-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.281, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-48302021-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria
Date: 2024.02.15 16:51:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.15 16:51:51 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Página 1 de 2

RE-2023-82385007-APN-DTD#JGM

Página 3 de 66


Farm. Cinthia N. Papicchio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San
Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:36 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 1 vial

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

1 frasco ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San
Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC 1vial

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:26 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 2 viales

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

2 frascos ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC 2viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:11 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 3 viales

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

3 frascos ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC 3 viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:47:01 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 4 viales

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

4 frascos ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC 4viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:50 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 5 viales

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

5 frascos ampolla.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC 5viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:38 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 25 viales (UHE)

**Miellozitudina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

25 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC UHE 25viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:02 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 50 viales (UHE)

**Miellozitudina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

50 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San
Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC UHE 50viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:17 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE – Presentación de 100 viales (UHE)

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Formula cualicuantitativa:

Cada vial contiene:

Azacitidina100,0 mg

Manitol..100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

Contenido:

100 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San
Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Lote Nro:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 ROT SEC UHE 100viales

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:45:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:46:07 -03:00

PROYECTO DEL PROSPECTO

**Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina 100,0 mg

Manitol 100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC07

INDICACIONES:

1. Síndromes mielodisplásicos (SMD): Mielozitidina® (Azacitidina) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con los siguientes subtipos de síndromes mielodisplásicos Franco-Americano-Británicos (FAB, por sus siglas en inglés): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos anillados (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requieren transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMoC).

2. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ): Mielozitidina® (Azacitidina) está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de un mes de edad con LMMJ recién diagnosticada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

La Azacitidina es una pirimidina nucleosídica análoga a la citidina.

Se cree que la Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen hipometilación del ADN y citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea. La concentración de Azacitidina requerida para la máxima inhibición de la metilación del ADN *in vitro* no provoca una supresión importante de la síntesis de ADN. La hipometilación puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de Azacitidina provocan la muerte de células que se dividen rápidamente, incluidas las células cancerosas que ya no responden a los mecanismos normales de control del crecimiento.

Las células que no proliferan son relativamente insensibles a Azacitidina.

Farmacodinamia:

En pacientes pediátricos con LMMJ post tratamiento con Azacitidina (75 mg/m² o 2,5 mg/kg), se lograron reducciones en la metilación del ADN de todo el genoma (puntuaciones globales de metilación del ADN) en granulocitos de la médula ósea durante el primer ciclo de tratamiento, lo que confirma la actividad de hipometilación del ADN de la Azacitidina.

Propiedades farmacocinéticas:

Según estudios publicados, las propiedades farmacocinéticas de la Azacitidina se estudiaron en 6 pacientes adultos con SMD después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías intravenosa.

Absorción

La Azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de Azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración subcutánea.

Distribución

La biodisponibilidad de Azacitidina subcutánea en relación con la intravenosa es de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC). El volumen medio de distribución después la dosis intravenosa es de 76 ± 26 L. El aclaramiento subcutáneo

aparente medio es de 167 ± 49 L/hora y la mediana de la vida media después de la administración subcutánea es de 41 ± 8 minutos. El AUC y la $C_{\text{máx}}$ de administración subcutánea de Azacitidina en 21 pacientes con cáncer fueron aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 25 a 100 mg/m². La dosificación múltiple en el régimen de dosificación recomendado no da lugar a la acumulación del fármaco con la administración intravenosa o subcutánea.

Metabolismo

De acuerdo a bibliografía disponible, un estudio *in vitro* de la incubación de Azacitidina en fracciones de hígado humano indicó que Azacitidina no es metabolizada por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Azacitidina se somete a hidrólisis espontánea y deaminación mediada por la citidina desaminasa.

Excreción

Estudios publicados indican que la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la Azacitidina y sus metabolitos. Después de la administración intravenosa de Azacitidina radiactiva a 5 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulada fue del 85% de la dosis radiactiva. La excreción fecal representó <1% de la radiactividad administrada durante 3 días. La excreción media de radiactividad en la orina después de la administración subcutánea de ¹⁴C-Azacitidina fue del 50%. La media de eliminación de las semividas de la radiactividad total (Azacitidina y sus metabolitos) fueron similares después de la administración intravenosa y subcutáneas, de alrededor de 4 horas.

Poblaciones especiales:

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática, el género o la raza/etnicidad en la farmacocinética de Azacitidina intravenosa y subcutánea.

Pacientes pediátricos:

Tras la administración intravenosa de una dosis de 75 mg/m² o 2,5 mg/kg a pacientes pediátricos con LMMJ, el análisis farmacocinético poblacional determinó que Azacitidina alcanzó rápidamente una media geométrica de $C_{\text{máx}}$ de 4510 ng/mL (CV%: 65,6 %), y una media geométrica de AUC_{0-24} de 1550 ng·h/ml (CV%: 56,6%). La media geométrica de $t_{1/2}$ fue de 0,3 horas (CV%: 59,9%), y la media geométrica del aclaramiento fue de 21,8 L/h (CV%: 102,2%).

El análisis farmacocinético de la población de 6 adultos y 34 pacientes pediátricos no identificó diferencias significativas en la farmacocinética de Azacitidina intravenosa en

relación al sexo (62,5% hombres) y tipo de tumor (SMD, LMMJ, LMA). El aclaramiento aumentado se asoció con aumento del peso corporal inicial (4,6 a 102 kg). La dosificación BSA o basada en el peso corporal dio como resultado la exposición constante a la Azacitidina en plasma en pacientes pediátricos con LMMJ en todo el rango de peso corporal (4,6 a 18,5 kg) y rango de edad (0,2 a 6,9 años).

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes adultos con cáncer, la farmacocinética de Azacitidina se comparó en 6 pacientes con insuficiencia renal normal (CLcr >80 mL/min) y 6 pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min) después de una dosificación subcutánea diaria (días 1 a 5) de 75 mg/m²/día.

La insuficiencia renal grave aumentó la exposición a Azacitidina en aproximadamente un 70 % después de una dosis única y 41% después de múltiples administraciones subcutáneas. Este aumento en la exposición no se correlacionó con un aumento de los eventos adversos. La exposición fue similar en pacientes con función renal normal que recibieron 100 mg/m².

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: infusión intravenosa o subcutánea.

No sustituya Mielozitidina® (Azacitidina) con otras formulaciones orales de Azacitidina. Las indicaciones y régimen de dosis de Mielozitidina® (Azacitidina) difieren de las formulaciones orales de Azacitidina.

Primer ciclo de tratamiento en adultos:

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores basales del laboratorio de hematología, es de 75 mg/m² por vía subcutánea o intravenosa, diariamente por 7 días. Los pacientes deben ser premedicados para las náuseas y los vómitos.

Obtener conteos sanguíneos completos, química hepática y creatinina sérica antes de la primera dosis.

Ciclos de tratamiento posteriores para adultos:

Repetir los ciclos cada 4 semanas. La dosis puede aumentarse a 100 mg/m² si no se observa ningún efecto beneficioso después de 2 ciclos de tratamiento y si no se ha producido toxicidad distinta de náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes sean tratados durante un mínimo de 4 a 6 ciclos. Sin embargo, la respuesta completa o parcial puede requerir ciclos

de tratamiento adicionales. El tratamiento puede continuarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Supervisar a los pacientes para determinar la respuesta hematológica y las toxicidades renales, y retrasar o reducir la dosis si es necesario.

Pacientes pediátricos con LMMJ:

Dosis y administración para pacientes pediátricos con LMMJ:

Pacientes pediátricos con LMMJ	Dosis recomendada
Edad: 1 mes a menos de 1 año Ó Peso menor a 10 kg	2,5 mg/kg
Edad: 1 año o más Y Peso de 10 kg o más	75 mg/m ²

Mielozitidina® (Azacitidina) se administra como infusión intravenosa diaria durante 7 días en un ciclo de 28 días. Los pacientes deben ser tratados durante un mínimo de 3 ciclos y un máximo de 6 ciclos.

Se puede considerar un retraso en la dosis que no exceda los 14 días para toxicidades no hematológicas.

Supervisar a los pacientes para determinar la respuesta hematológica y las toxicidades renales, y retrasar o reducir la dosis si es necesario. El tratamiento puede continuarse hasta 6 ciclos mientras se observe beneficio para el paciente.

Ajuste de dosis basados en valores de laboratorio hematológicos:

Para pacientes adultos con recuento de leucocitos inicial (inicio del tratamiento) mayor o igual a $3 \times 10^9/l$, ANC mayor o igual a $1,5 \times 10^9/l$, y plaquetas mayor o igual a $75 \times 10^9/l$, ajuste la dosis de la siguiente manera, según los recuentos nadir para cualquier ciclo dado:

Recuento Nadir		% de dosis en el próximo curso
<i>ANC ($\times 10^9/l$)</i>	<i>Plaquetas ($\times 10^9/l$)</i>	
Menos de 0,5	Menos de 25	50%
0,5 – 1,5	25– 50	67%
Más que 1,5	Más que 50	100%

Para pacientes adultos cuyos recuentos iniciales de leucocitos son inferiores a $3 \times 10^9/l$, ANC inferior a $1,5 \times 10^9/l$, o plaquetas menos de $75 \times 10^9/l$, basar los ajustes de dosis en los recuentos nadir y celularidad de la biopsia de médula ósea al momento del nadir como se indica a continuación, a menos que haya una clara mejora en la diferenciación (el porcentaje

de granulocitos maduros es más alto y ANC es más alta que al inicio de ese curso) al momento del próximo ciclo, en cuyo caso continuar la dosis actual.

Leucocitos o Nadir de plaquetas % de disminución en conteo desde la línea de base	Médula Ósea Celularidad de la biopsia al momento del nadir (%)		
	<i>30-60</i>	<i>15-30</i>	<i>Menos de 15</i>
<i>50 - 75</i> <i>Más que 75</i>	% de dosis en el próximo curso		
	100	50	33
	75	50	33

Si el nadir se produce como se ha definido en la tabla anterior, administre el próximo curso 28 días después del comienzo del curso anterior, siempre que tanto el recuento de leucocitos como el de plaquetas sean superior al 25% por encima del nadir y en aumento. Si un aumento superior al 25% por encima del nadir no se observa para el día 28, vuelva a evaluar los recuentos cada 7 días. Si no se ve un aumento del 25% para el día 42, reduzca la dosis programada en un 50%.

Pacientes pediátricos con LMMJ:

Dado que la toxicidad hematológica será difícil de evaluar y diferenciar del curso natural del trastorno subyacente, no se recomiendan reducciones de dosis debido a la toxicidad hematológica dentro de los primeros 3 ciclos. Sin embargo, si el paciente tiene un recuento de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ al final del ciclo 3 o el día 1 de los ciclos 5 o 6, interrumpa el tratamiento.

Ajuste de dosis basado en electrolitos séricos y toxicidad renal

Si ocurren reducciones inexplicables en los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mEq/l, reducir la dosis en un 50 % para el próximo curso. De manera similar, si se observan elevaciones inexplicables de BUN o creatinina sérica, retrasar el próximo ciclo hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a la línea de base y reduzca la dosis en un 50% para el próximo curso.

Pacientes de edad avanzada

Se conoce que Azacitidina y sus metabolitos se excretan sustancialmente por vía renal, y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con

insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, seleccionar la dosis con cuidado y monitorear la función renal.

Preparación

Mielozitidina® (Azacitidina) es un fármaco citotóxico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de Mielozitidina® (Azacitidina). Si, una vez reconstituido, Mielozitidina® (Azacitidina) entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata. Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profusamente con agua.

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

Instrucciones para administración subcutánea

Mielozitidina® (Azacitidina) se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de Azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata

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

Preparación para la administración subcutánea diferida

El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2° y 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

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio.

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

Estabilidad de la suspensión

La suspensión reconstituida puede conservarse a 25 °C durante 1 hora, o a una temperatura entre 2° y 8° C durante 8 horas.

Instrucciones para administración intravenosa

El medicamento parenteral debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No use el producto si hay evidencia de material particulado o decoloración.

Pacientes adultos con SMD:

Reconstituir el número adecuado de viales de Mielozitidina® (Azacitidina) 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 límpida. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Extraer la cantidad requerida de solución de Mielozitidina® (Azacitidina) 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.

Pacientes pediátricos con LMMJ:

Extraer la cantidad requerida de solución de Mielozitidina® (Azacitidina) para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión (con un volumen de hasta 100 ml) de 0,9% cloruro de sodio para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa

Mielozitidina® (Azacitidina) 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 Mielozitidina® (Azacitidina) y, por lo tanto, deben evitarse.

Administración intravenosa

Mielozitidina® (Azacitidina) en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial de Mielozitidina® (Azacitidina).

Estabilidad de la solución

La solución reconstituida puede conservarse a 25 °C durante 1 hora.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la Azacitidina o al manitol.

Tumores hepáticos malignos avanzados.

ADVERTENCIAS:

Riesgos de sustitución con otros productos de Azacitidina:

Debido a que las diferencias sustanciales en los parámetros farmacocinéticos, la dosis y el esquema recomendados para Mielozitidina® (Azacitidina) son diferentes de los de productos orales de Azacitidina, el tratamiento de pacientes que utilizan Mielozitidina® (Azacitidina) a la dosis oral recomendada de Azacitidina puede resultar en una reacción adversa fatal. El tratamiento de pacientes que utilizan Azacitidina oral en las dosis recomendadas para Mielozitidina® (Azacitidina) pueden no ser efectivas. No sustituir Mielozitidina® (Azacitidina) con formulaciones orales de Azacitidina.

Anemia, neutropenia y trombocitopenia:

Mielozitidina® (Azacitidina) causa anemia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes adultos con SMD y en pacientes pediátricos con LMMJ. Controlar con frecuencia hemogramas completos para ver si hay respuesta y/o toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de dosificación.

En pacientes adultos con SMD, tras la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, ajuste la dosis para los ciclos subsiguientes en función de los recuentos nadir y la respuesta hematológica.

En pacientes pediátricos con LMMJ, no se recomiendan reducciones de dosis debido a toxicidad hematológica dentro de los primeros 3 ciclos ya que la toxicidad hematológica será difícil de evaluar y de diferenciarse del curso natural del trastorno subyacente.

Fascitis necrosante:

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

Cardiopatía y enfermedad pulmonar:

Los datos recientes de un estudio clínico publicado en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiacos con Azacitidina. Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir Azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Síndrome de diferenciación:

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que recibían Azacitidina inyectable. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal. Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides IV y monitorización hemodinámica al inicio de los síntomas y signos que sugieran síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión temporal de Azacitidina inyectable hasta la resolución de los síntomas y, si se reanuda, se recomienda precaución.

Hepatotoxicidad en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente:

Dado que Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática preexistente grave, se necesita precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Se ha informado que pacientes con carga tumoral extensa debido a enfermedad metastásica han experimentado coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con Azacitidina, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/l.

Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. Controlar la química hepática antes del inicio de la terapia y con cada ciclo.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Mielozitidina® (Azacitidina) en pacientes con SMD o en pacientes pediátricos con LMMJ con insuficiencia hepática, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos publicados.

Toxicidad renal:

Se ha informado toxicidad renal que va desde creatinina sérica elevada hasta insuficiencia renal y muerte en pacientes tratados con Azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para condiciones no-SMD. Además, 5 pacientes con LMC tratados con Azacitidina y etopósido desarrollaron acidosis tubular renal, esta última definida como una caída en el bicarbonato sérico a <20 mEq/l en asociación con una orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico <3 mEq/l). Monitorizar creatinina sérica y electrolitos antes de iniciar la terapia, y con cada ciclo. Si se observan reducciones inexplicables en el bicarbonato sérico <20 mEq/l o elevaciones de BUN o creatinina sérica, reducir o mantener la dosis.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener un mayor riesgo de toxicidad renal. Además, Azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Por lo tanto, se debe controlar la toxicidad renal en estos pacientes.

Los pacientes con SMD o pacientes pediátricos con LMMJ e insuficiencia renal fueron excluidos de los estudios clínicos publicados.

Síndrome de lisis tumoral:

Mielozitidina® (Azacitidina) puede causar síndrome de lisis tumoral mortal o grave, incluso en pacientes con SMD.

Puede ocurrir síndrome de lisis tumoral a pesar del uso concomitante de alopurinol. Evaluar el riesgo de referencia y monitorizar y tratar según corresponda.

Toxicidad embrio-fetal:

Según el mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Mielozitidina® (Azacitidina) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Azacitidina administrada a ratas preñadas a través de una sola dosis intraperitoneal (IP) de aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada causó muerte y anomalías.

Se debe informar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil para utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el

tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina) y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina) y durante 3 meses después de la última dosis.

PRECAUCIONES:

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Interacciones con drogas:

No se han realizado estudios clínicos formales de la interacción con Azacitidina.

Estudios in vitro:

Enzimas del citocromo P450 (CYP):

Un estudio *in vitro* en concentraciones de Azacitidina de hasta 100 μM (IV $C_{\text{máx}} = 10,6 \mu\text{M}$) en microsomas hepáticos humanos indicó que, en concentraciones clínicamente alcanzables, Azacitidina no causa ninguna inhibición de las isoformas CYP: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 o CYP2E1.

Los estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos indican que Azacitidina no induce a los CYP 1A2, 2C19 o 3A4/5 a concentraciones de 1,0 μM a 100 μM .

Sistemas transportadores:

Un estudio *in vitro* con células LLC-PK1 que expresaban glicoproteína P (P-gp) indicó que Azacitidina no es un sustrato o inhibidor de la P-gp.

Azacitidina no inhibe a la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT3, a los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) OATP1B1 y OATP1B3, o al transportador de cationes orgánicos (OCT) OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Según los datos disponibles ensayos llevados a cabo en animales y en diferentes sistemas bacterianos (estos últimos de manera *in vitro*) han demostrado el potencial carcinogénico y mutagénico de Azacitidina sobre estos sistemas, por lo que podría llegar a tener un efecto similar en humanos.

Según los datos disponibles en animales, Azacitidina podría tener efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Embarazo:

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, Mielozitidina® (Azacitidina) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos sobre el uso de Azacitidina en mujeres embarazadas. Azacitidina fue teratogénica y causó letalidad embriofetal en animales a dosis inferiores a la dosis diaria recomendada en humanos. Se debe informar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Se recomienda su uso sólo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto.

Hombres y mujeres en edad fértil:

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales Mielozitidina® (Azacitidina) puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo:

Verificar el estado de gestación de mujeres en edad fértil, antes de iniciar Mielozitidina® (Azacitidina).

Anticoncepción:

Mujeres:

Se debe informar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina) y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.

Hombres:

Se debe aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil, para que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina) y durante 3 meses después de la última dosis.

Lactancia:

No hay información sobre la presencia de Azacitidina en la leche humana, los efectos de Azacitidina en el lactante, o los efectos de Azacitidina en la producción de leche. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de tumorigenicidad mostrado por Azacitidina en estudios con animales y el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se recomienda a las pacientes que no amamenten durante el tratamiento con Azacitidina y durante 1 semana después de la última dosis.

Empleo en pediatría:

La seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes pediátricos con SMD no ha sido establecida.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes pediátricos de 1 mes de edad y más con diagnóstico reciente de LMMJ. La seguridad y eficacia de Azacitidina no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad.

Empleo en ancianos:

No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes mayores de 65 años y pacientes más jóvenes en los estudios clínicos disponibles. Los datos de supervivencia para pacientes de 65 años y mayores fueron consistentes con resultados de supervivencia global. Además, no hubo diferencias relevantes en la frecuencia de reacciones adversas observadas en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes.

Sin embargo, debe tenerse en consideración que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, por lo que es necesario monitorizar la función renal en estos pacientes.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:

Insuficiencia hepática:

Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. Controlar la química hepática antes del inicio de la terapia y con cada ciclo.

Para obtener información sobre el uso casos de insuficiencia hepática grave preexistente, consultar la sección de **ADVERTENCIAS**.

Toxicidad renal:

Para obtener información sobre el uso casos de insuficiencia renal, consultar las secciones de **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS.**

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

Se debe advertir a los pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Según estudios publicados, 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 un ensayo pivotal publicado fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en ensayos complementarios publicados. Otras reacciones adversas graves de estos 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 para el tratamiento con Azacitidina fueron: reacciones hematológicas (71,4 %), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas y vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1 %; generalmente de grado 1 o 2).

Población adulta de 65 años o más con LMA con >30% de blastos medulares:

Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas en el grupo de tratamiento con Azacitidina en un estudio publicado 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 ($\geq 30\%$) para el tratamiento con Azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9%), náuseas (39,8%) y diarrea (36,9%; generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones

en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7%; generalmente de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%; generalmente de grado 3 o 4).

Tabla de reacciones adversas:

La incluida a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Azacitidina, obtenidas de los principales ensayos clínicos publicados sobre pacientes con SMD y LMA y de la experiencia postcomercialización.

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

Reacciones adversas notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con Azacitidina (estudios clínicos y experiencia postcomercialización)

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 superiores y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes			Fascitis necrosante*

		simple, infección cutánea			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)					Síndrome de diferenciación*. ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia , anemia	Pancitopenia *, insuficiencia medular			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipotensión* , hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, como 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)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia		Necrosis (en el lugar de inyección)	

		en el lugar del catéter			
Exploraciones complementarias	Disminución de peso				

*rara vez se han notificado casos mortales

^a= ver la sección de “Advertencias”.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas:

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

Infecciones:

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

Hemorragias:

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

Hipersensibilidad:

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

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo:

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En los ensayos pivotaes disponibles, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con Azacitidina, ni a la disminución de la dosis de Azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (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 condujeron a la muerte, en pacientes tratados con Azacitidina en el ámbito postcomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas, ver “**Infecciones**” en esta sección.

Reacciones adversas gastrointestinales:

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

Reacciones adversas renales:

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

Reacciones adversas hepáticas:

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

Acontecimientos cardíacos:

Los datos de un estudio clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento de los acontecimientos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con Azacitidina.

Pacientes de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (≥ 10 %) en pacientes pediátricos con JMML

- Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración
 - Pirexia.
 - Edema, incluyendo edema facial, edema generalizado y edema periférico.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
 - Rash: rash, rash macular, dermatitis bullosa, rash maculopapular, rash papular y rash prurítico.
 - Prurito: prurito y prurito generalizado.
 - Dermatitis alérgica.
 - Petequias.
- Infecciones e infestaciones
 - Infección del tracto respiratorio superior: influenza, nasofaringitis, infección por virus de la Parainfluenza, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.
 - Infección febril.
 - Infección micótica: candidiasis anal, infección por *Cándida* y candidiasis oral.
 - Neumonía: infección pulmonar y neumonía respiratoria viral sincitial.
- Trastornos de la sangre y sistema linfático
 - Anemia.
 - Trombocitopenia.
 - Neutropenia.
 - Neutropenia febril.
 - Linfadenopatía.
- Trastornos gastrointestinales
 - Vómitos.
 - Dolor abdominal: dolor abdominal y dolor de abdomen superior.

- Constipación.
- Diarrea.
- Hemorragia: hemorragia de la boca y hemorragia rectal.
- Náuseas.
- Ascitis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Tos.
 - Epistaxis.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición
 - Hiperuricemia.
 - Retención de líquidos.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
 - Dolor musculoesquelético: dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco y dolor en las extremidades.

En un estudio publicado, 7 pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) recibieron tratamiento con Azacitidina para la LMA en recaída molecular tras una primera remisión (RC1). Los 7 pacientes experimentaron, al menos, 1 acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT). Dos pacientes experimentaron un acontecimiento relacionado con el tratamiento que provocó la interrupción de la dosis (neutropenia febril, neutropenia).

No se identificó ningún indicio de seguridad nuevo en el número limitado de pacientes pediátricos tratados con Azacitidina durante el transcurso del estudio clínico. El perfil global de seguridad fue compatible con el de la población adulta.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de Azacitidina.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Síndrome lisis tumoral.
- Necrosis en el lugar de inyección.
- Síndrome de Sweet (dermatosis febril neutrofílica aguda).
- Fascitis necrotizante (incluyendo casos fatales).
- Síndrome de diferenciación.

SOBREDOSIFICACIÓN:

De acuerdo a bibliografía disponible, se notificó un caso de sobredosis con Azacitidina durante los ensayos clínicos, el de un paciente que experimentó diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis intravenosa única de aproximadamente 290 mg/m², casi 4 veces la dosis inicial recomendada. Los hechos se resolvieron sin secuelas, y se reanudó la dosis correcta al día siguiente.

En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de Azacitidina.

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

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 y 5 viales de 100 mg.

Envases conteniendo 25, 50 y 100 viales de 100 mg para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Fecha de la última revisión: julio, 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:45:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:45:57 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Mielozitidina®
Azacitidina 100 mg
Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea o intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

FÓRMULA CUALITATIVA:

Cada vial contiene:

Azacitidina 100 mg; Manitol

1) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?

Mielozitidina® (Azacitidina) es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antimetabolitos”. Mielozitidina® (Azacitidina) contiene el principio activo “Azacitidina”.

Mielozitidina® (Azacitidina) se utiliza para tratar:

1. Síndromes mielodisplásicos (SMD): Mielozitidina® (Azacitidina) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con los siguientes subtipos de síndromes mielodisplásicos Franco-Americano-Británicos (FAB, por sus siglas en inglés): anemia

refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos anillados (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requieren transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMoC).

2. Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ): Mielozitidina® (Azacitidina) está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de un mes de edad con LMMJ recién diagnosticada.

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

Mielozitidina® (Azacitidina) actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Azacitidina se incorpora al material genético de las células [ácido ribonucleico (ARN) y ácido desoxirribonucleico (ADN)]. Se cree que actúa alterando la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y 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 que matan las células cancerosas en la leucemia.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Mielozitidina® (Azacitidina) o por qué se le ha recetado este medicamento.

2) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR MIELOZITIDINA® (AZACITIDINA) Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar Mielozitidina® (Azacitidina)?

No utilice este medicamento:

- Si es alérgico a Azacitidina o al manitol.
- Si padece cáncer avanzado del hígado.

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar Mielozitidina® (Azacitidina)?

Antes de usar Mielozitidina® (Azacitidina), dígame a su médico si usted:

- Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Tiene problemas en el hígado o riñones.
- Alguna vez ha tenido o tiene una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o antecedentes de enfermedad pulmonar.
- Tiene alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Tiene otro problema de salud.
- Está embarazada o planea quedar embarazada.
- Está amamantando.

Mielozitidina® (Azacitidina) puede provocar una reacción inmune grave llamada “síndrome de diferenciación” (ver Reacciones Adversas).

Análisis de sangre:

Antes de empezar el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina) 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.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

Embarazo:

No debe usar Mielozitidina® (Azacitidina) durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé. Si es mujer y puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tome Mielozitidina® (Azacitidina) y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina). Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento. 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:

Mielozitidina® (Azacitidina) no debe utilizarse durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad:

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina). Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tomen Mielozitidina® (Azacitidina) y durante 3 meses tras finalizar el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina). Consulte a su médico si desea preservar sus espermatozoides antes de que le administren este tratamiento.

¿Puedo usar Mielozitidina® (Azacitidina) con otros medicamentos?

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas

Esto se debe a que Mielozitidina® (Azacitidina) puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa Mielozitidina® (Azacitidina).

3) ¿CÓMO DEBO USAR MIELOZITIDINA® (AZACITIDINA)?

La vía de administración de este producto es: infusión intravenosa o subcutánea.

Use Mielozitidina® (Azacitidina) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. Mielozitidina® (Azacitidina) es un fármaco citotóxico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de Mielozitidina® (Azacitidina), por lo que un médico o enfermero será quien le administre este medicamento.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina).

Si su hijo usa Mielozitidina® (Azacitidina), el médico que lo atiende decidirá la dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

No sustituya Mielozitidina® (Azacitidina) con otras formulaciones orales de Azacitidina. Las indicaciones y régimen de dosis de Mielozitidina® (Azacitidina) difieren de las formulaciones orales de Azacitidina.

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma/usa más de la dosis recetada de Mielozitidina® (Azacitidina), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

4) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER MIELOZITIDINA® (AZACITIDINA)?

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

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

- ***Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y facilidad para que salgan moratones.*** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y puede ser potencialmente mortal.

- **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 puede ser potencialmente mortal.
- **Fiebre.** Podría deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos, lo que puede ser potencialmente mortal.
- **Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.** Puede deberse a una infección del pulmón conocida como “neumonía” y puede ser potencialmente mortal.
- **Sangrado.** Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos, o sangrado en el interior de la cabeza. Estos pueden ser síntomas de tener niveles bajos de plaquetas en la sangre.
- **Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea.** Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos adversos incluyen:

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

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moratones.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de las articulaciones.
- 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.
- 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.
- 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).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Capa 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 al ponerse de pie o sentarse.
- Sueño, modorra (somnolencia).

- Sangrado debido a la vía de un catéter.
- Una enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Tiritera (escalofríos).
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picor (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.
- Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).
- Inflamación del revestimiento que rodea el corazón (pericarditis).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 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 del producto 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 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).
- Reacción inmune grave (síndrome de diferenciación) que puede provocar fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción cutánea, disminución de orina, presión arterial baja (hipotensión), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento rápido de peso.

Reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (≥ 10 %) en pacientes pediátricos con JMML recibiendo Azacitidina

- **Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración:** pirexia y edema (incluye edema facial, edema generalizado y edema periférico).
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** rash (incluye rash, rash macular, dermatitis bullosa, rash maculopapular, rash papular y rash prurítico), prurito (incluye prurito y prurito generalizado), dermatitis alérgica y petequias.
- **Infecciones e infestaciones:** infección del tracto respiratorio superior (incluye influenza, nasofaringitis, infección por virus de la Parainfluenza, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior), infección febril, infección micótica (incluye candidiasis anal, infección por *Cándida* y candidiasis oral) y neumonía (incluye infección pulmonar y neumonía respiratoria viral sincitial).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y linfadenopatía.
- **Trastornos gastrointestinales:** vómitos, dolor abdominal (incluye dolor abdominal y dolor de abdomen superior), constipación, diarrea, hemorragia (incluye hemorragia de la boca y hemorragia rectal), náuseas y ascitis.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos y epistaxis.
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** hiperuricemia y retención de líquidos.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco y dolor en las extremidades).

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en ninguno de los listados anteriores.

5) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR MIELOZITIDINA® (AZACITIDINA)?

Conservar a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.

La suspensión y solución reconstituida pueden conservarse a 25 °C durante 1 hora. La suspensión es también estable durante 8 horas conservada a una temperatura de entre 2° y 8° C luego de su reconstitución.

Ud. puede usar Mielozitidina® (Azacitidina) hasta el último día del mes indicado en el envase. No utilice Mielozitidina® (Azacitidina) luego de la fecha de vencimiento.

6) INFORMACIÓN ADICIONAL

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

Los pacientes pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento con Mielozitidina® (Azacitidina). Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

7) LEYENDAS FINALES

Este folleto resume la información más importante de Mielozitidina® (Azacitidina), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Presentaciones:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 y 5 viales de 100 mg.

Envases conteniendo 25, 50 y 100 viales de 100 mg PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 55.281

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**, Av. Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez

Fecha de la última revisión: julio, 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-48302021 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:45:44 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.02 08:45:19 -03:00