



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-82540764-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-82540764-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GP PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CITOFIN / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / AZACITIDINA 100 mg; aprobada por Certificado N° 58.255.

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:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GP PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CITOFIN / AZACITIDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / AZACITIDINA 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-70333898-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-70333881-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-70333852-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-70333836-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.255, 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-2021-82540764-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.07.19 22:35:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.19 22:35:27 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CITOFIN

AZACITIDINA 25 mg/ml

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- **Contenido del prospecto**
 1. Qué es Citofin y para qué se utiliza
 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Citofin
 3. Cómo usar Citofin
 4. Posibles efectos adversos
 5. Conservación de Citofin
 6. Contenido del envase e información adicional

Qué es CITOFIN y para qué se utiliza

- CITOFIN contiene el principio activo azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de células cancerosas.
- CITOFIN se utiliza en adultos que no son aptos para el trasplante de célula madre para tratar:
Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la médula ósea que causan la producción de una cantidad demasiado baja de células sanguíneas.
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
Leucemia mieloide aguda (LMA).

Estas son enfermedades que afectan a la médula ósea y pueden causar problemas con la producción de células sanguíneas normales.

Como actúa Citofin

La Azacitidina actúa impidiendo el crecimiento de células cancerosas. Dado que se incorpora al material genético de las células ARN (ácido Ribonucleico) y ADN (Ácido Desoxirribonucleico). Se cree que estas células corrigen los problemas de maduración y crecimiento de células sanguíneas sanas en la célula o sea que causan los trastornos mielodisplásticos, que matan a las células cancerosas en la leucemia.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CITOFIN

- No use CITOFIN

- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de CITOFIN.
- Tumores hepáticos malignos avanzados
- Durante el periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, antes de empezar a usar CITOFIN:

- Si tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Si tiene una enfermedad de los riñones.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar
- Citofin puede provocar una reacción inmune grave llamada “síndrome de diferenciación”

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

Niños y adolescentes

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

Antes de empezar el tratamiento con CITOFIN 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.

En los varones que reciben CITOFIN, consulte la sección “Embarazo y lactancia”, más adelante.

Análisis de sangre

Antes de comenzar el tratamiento con Citofin (Azacitidina) y al inicio de cada tratamiento , o ciclo, se le realizara un análisis de sangre . Esto se hace para comprobar que Ud. tiene una cantidad de células sanguíneas dentro de valores normales, además se controlara el funcionamiento de su hígado y riñones

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 CITOFIN puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan.

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

Embarazo, lactancia y Fertilidad

Embarazo

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

Si es mujer y puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tome CITOFIN y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento con CITOFIN.

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

Lactancia

CITOFIN 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 CITOFIN. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras tomen CITOFIN y durante 3 meses tras finalizar el tratamiento con CITOFIN

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

Conducción y uso de maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos, tales como cansancio

3. Cómo usar CITOFIN

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

La dosis normal es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de CITOFIN dependiendo de su estado general, su estatura y su peso.

Su médico controlará su progreso y, si fuera necesario, puede cambiarle la dosis.

CITOFIN 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 CITOFIN en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- **Somnolencia, temblores, ictericia, hinchazón abdominal y facilidad para que salgan moretones.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden amenazar la vida.
- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga.** Puede ser síntomas de insuficiencia renal y pueden amenazar la vida.
- **Fiebre.** Puede deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos y puede amenazar la vida.
- **Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre.** Puede deberse a una infección del pulmón conocida como “neumonía” y puede amenazar la vida.
- **Sangrado.** Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos, o como el sangrado dentro de su cabeza. Estos pueden ser síntomas de 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).

Los efectos adversos pueden producirse con cierta frecuencia, definiéndose de la siguiente manera:

Muy frecuentes : Afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes : Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes
Poco frecuentes : Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes
Raros : Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes
Frecuencia no conocida : La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes:

- Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia) .Puede sentirse cansado y pálido.
- Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moretones.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad para respirar.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de las articulaciones.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor en el abdomen.
- Picazón.
- Fiebre.
- Dolor de nariz y garganta.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Problemas para dormir (insomnio).
- Sangrado de nariz (epistaxis).
- Dolores musculares.
- Debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.
- Concentraciones bajas de potasio en la sangre.
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos frecuentes:

- Sangrado en el interior de la cabeza.
- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis) que puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos, 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. Estos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moretón, sangrado hacia 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 (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Pérdida de peso.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Cubierta blanca sobre la lengua, en el interior de las mejillas y a veces en el paladar, encías y amígdalas (infección fúngica oral).
- Desmayos.
- Caída de la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que lleva a mareos cuando se mueve a una posición de pie o sentado.
- Somnolencia.
- Sangrado debido a la línea de catéter.
- Enfermedad que afecta al intestino, que puede causar, fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (efusión pleural).

- Escalofríos.
- Espasmo muscular.
- Erupción cutánea con picazón en la piel (urticaria).

Efectos adversos poco frecuentes:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas color ciruela elevadas en la piel con fiebre.
- Ulceraciones dolorosas de la piel (pioderma gangrenoso).
- Inflamación del revestimiento que rodea el corazón (pericarditis).

Efectos adversos raros:

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

Efectos no conocidos (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles):

- Infección de las capas profundas de la piel, que se propaga rápidamente dañando la piel y tejidos, y que puede ser de riesgo de vida (fascitis necrotizante).
- 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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

“<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

INFORMACION ADICIONAL

Composición de CITOFIN

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

El otro componente es manitol.

Aspecto del producto y contenido del envase:

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, hasta 30 °C.

No utilice CITOFIN después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Su médico es responsable de la conservación de CITOFIN. También es responsable de la eliminación correcta de CITOFIN que no se utilice.

Si la suspensión de Citofin se prepara usando agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión debe colocarse en la heladera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de su preparación y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo

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

Atención especializada para niños: Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Sánchez Bustamante 1399 CABA

(011)4-962-2247 ó (011)4-962-6666

Atención especializada para adultos:

Hospital Fernández, Cerviño 3356 CABA (011)4-801-5555

Hospital Posadas: (011)4-654-6648/658-7777 Haedo, Pcia de Bs As

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.255

LABORATORIOS GP PHARM SA

Paraná 2121, Martinez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

Dirección técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA y/ o en Paraná 2121 y México 2118 Martínez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As

Fecha de última revisión: ../.../...

Firmado digitalmente por:
BRAVER Juan

Firmado digitalmente por:
DONOLO Carlos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-82540764 INF PTE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CITOFIN AZACITIDINA 100 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada frasco-ampolla de Citofin contiene:

Azacitidina.....100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

Clasificación ATC: L01BC07

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- LMA con > 30% de blastos medulares según clasificación de la OMS.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN.

Los efectos citotóxicos de la azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen 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 la 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 re-expresión 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 la azacitidina con los desenlaces clínicos.

Propiedades farmacocinéticas

En estudios publicados, las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vía subcutánea e intravenosa.

Absorción

La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 mg/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC).

Distribución

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Metabolismo

A partir de la información obtenido in vitro, aparentemente, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas.

Estudios in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100 μ M (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100 μ M, no se pudieron determinar los valores de CI50; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. No se ha estudiado la posibilidad de inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

Excreción

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de 14 C-azacitidina, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que $< 1\%$ se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales: Según estudios publicados

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina hasta el momento.

Farmacogenómica

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y vómitos.

Primer Ciclo de Tratamiento

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Siguientes ciclos de tratamiento: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes; puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

Pruebas de laboratorio:

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

Ajuste de la 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 disminuye a menos de $50,0 \times 10^9/l$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) disminuye a menos de $1 \times 10^9/l$.

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 iniciales (es decir, leucocitos $> 3,0 \times 10^9/l$ y RAN $> 1,5 \times 10^9/l$, y recuento plaquetario $> 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento.

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con Azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse 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 la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos nadir		% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN ($\times 10^9/l$)	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 iniciales reducidos (es decir, leucocitos $< 3,0 \times 10^9/l$ o RAN $< 1,5 \times 10^9/l$ o recuento plaquetario $< 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento.

Después del tratamiento con azacitidina, según estudios publicados, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es inferior al 50% o superior al 50%, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis.

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50 % con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con Azacitidina debe retrasarse 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 la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50 %, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤ 50%, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la 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 ≥ recuento nadir + 0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]

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

Poblaciones especiales:

Uso en Pacientes Geriátricos: Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado cuando se selecciona la dosis, y puede ser útil el monitoreo de la función renal (Ver Advertencias y Precauciones).

Ajuste de Dosis Basado en Función Renal y Electrolitos en Suero: Se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal sin necesidad de efectuar un ajuste de dosis. Si ocurren reducciones inexplicables en los niveles de bicarbonato en suero a <20 mEq/L, se debe reducir la dosis en un 50 % en el curso siguiente. De manera similar, si ocurren aumentos inexplicables de la creatinina o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) en suero, a ≥2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo se debe demorar hasta que los valores vuelvan a ser normales o los mismos del inicio y se debe reducir la dosis en un 50% en el siguiente curso de tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica 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 deben basarse en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica: Azacitidina no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y eficacia.

Forma de administración

La azacitidina es una droga citotóxica, tal como en el caso de otros componentes potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado cuando se manipula y preparan las suspensiones de Azacitidina.

La Azacitidina reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. 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.

Procedimientos de reconstitución

1. Deben contarse con los siguientes elementos:
 - Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables, guantes quirúrgicos no estériles.
 - Torundas de algodón; jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución, esto puede eliminar la sustancia activa. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.

7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg= 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20 a 25°C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. La suspensión de Azacitidina debe prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos.
Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. O bien, si es necesario reconstituir el producto antes de la administración, debe colocarse en refrigerador (temperatura entre 2 y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera hasta durante ocho horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a ocho horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cálculo de una dosis individual

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

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

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

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

Forma de administración

Azacitidina reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o en 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.

CONTRAINDICACIONES

CITOFIN está contraindicado en

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos avanzados

Lactancia

INCOMPATIBILIDADES

La administración intravenosa de Azacitidina es incompatible en soluciones intravenosas de dextrosa, Hesperan, o aquellas que contienen bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar la tasa de degradación de Azacitidina y por lo tanto deben ser evitadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero 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 debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica.

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.

Insuficiencia Hepática Grave Preexistente

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado con rara frecuencia casos de coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en los pacientes con una carga tumoral amplia debido a la enfermedad metastásica, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Insuficiencia Renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado con rara frecuencia anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicadas del bicarbonato sérico (<20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse.

Los pacientes deben ser advertidos que han de reportar oliguria o anuria para recibir atención médica inmediata. Se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Monitoreo de los Exámenes de Laboratorio:

Se deben realizar recuentos completos en sangre según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, previo a cada ciclo. Se deben obtener los valores de química hepática y de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento (Ver Reacciones Adversas).

Cardiopatía y enfermedad pulmonar:

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico publicado fundamental; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Azacitidina en estos pacientes.

Fascitis necrotizante

Se han informado casos de fascitis necrotizante, incluidos los casos mortales, en pacientes tratados con Azacitidina. En los pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, se debe suspender el tratamiento con Azacitidina e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones necesarias.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 3 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. Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Lactancia Se desconoce si azacitidina/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina. **Fertilidad** No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Interacciones Droga-Droga

No se han realizado estudios clínicos formales sobre la interacción de la azacitidina con otras drogas. Un estudio in vitro de incubación de azacitidina en fracciones de hígado humano indicó que el hígado puede metabolizar la azacitidina. No se ha estudiado si el metabolismo de la azacitidina puede verse afectado por inhibidores de enzimas microsomales conocidos o inductores. Un estudio in vitro con hepatocitos humanos de cultivo indicó que la azacitidina en

concentraciones de hasta 100 μM no causa ninguna inhibición de CYP2B6 y CYP2C8. Se desconoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del citocromo P450 (CYP). En estudios in vitro con hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1,0 μM a 100 μM no inducen CYP 1A2, 2C19 o 3A4/5.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Se produjo toxicidad incluyendo efectos sobre la carcinogenicidad, toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales a dosis inferiores a la dosis clínica prevista de 75 mg/m².

Azacitidina induce tumores del sistema hematopoyético en ratones. Se observó un aumento en la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, pulmón, glándula mamaria y piel en ratones. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento en la incidencia de los tumores testiculares en comparación con los controles.

Azacitidina en tanto mutagénico como clastogénico en los sistemas de células bacterianas y de mamíferos e induce aberraciones cromosómicas in vitro.

Los primeros estudios de embriotoxicidad en ratones revelaron muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción). Se han detectado anomalías del desarrollo en el cerebro de ratones. En ratas, azacitidina fue embriotóxica.

Azacitidina causó múltiples anomalías fetales en ratas. Las anomalías fetales incluyen: anomalías del SNC (exencefalia/enfalocele), anomalías en extremidades (micromelia, pie deforme, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías en costillas). Azacitidina causó muerte fetal al ser administrada durante la gestación los días 9 y 10.

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra sin tratar dio lugar a una disminución de la fertilidad y pérdida de la cría durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho dio como resultado una disminución del peso de los testículos y epidídimos, y disminución del recuento de espermatozoides acompañada por disminución de las tasas de embarazo y aumento en la pérdida de embriones en hembras apareadas.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben 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.

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

REACCIONES ADVERSAS

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

En el 97% de los pacientes, en los estudios publicados han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%; generalmente de grado 1 o 2). Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo fundamental (AZA PH GL 2003 CL 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves de estos tres estudios incluyeron sepsis neutropénica (0,8%), neumonía (2,5%), algunas con desenlace fatal, trombocitopenia (3,5%), reacciones de hipersensibilidad (0,25%) y eventos hemorrágicos (por ejemplo, hemorragia cerebral (0,5%), hemorragia gastrointestinal (0,8%), y hemorragia intracraneal (0,5%)

Población adulta de 65 años o mayores con LMA con >30% de blastos en médula

Las reacciones adversas graves más frecuentemente ($\geq 10\%$) observadas provenientes de AZA-AML-001 en la rama de tratamiento con azacitidina incluyen neutropenia febril (25,0%), neumonía (20,3%), y pirexia (10,6%). Otras reacciones adversas graves informadas con menos frecuencia en la rama de tratamiento con azacitidina incluyen sepsis (5,1%), anemia (4,2%), sepsis neutropénica (3,0%), infección del tracto urinario (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), celulitis (2,1%), mareos (2,1%) y disnea (2,1%).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (>30%) con el tratamiento con azacitidina fueron eventos gastrointestinales, incluyendo constipación (41,9%), náuseas (39,8%), y diarrea (36,9%), (por lo general de grado 1-2), trastornos generales y afecciones en el sitio de administración incluyendo pirexia (37,7%); por lo general de grado 1-2) y eventos hematológicos, incluyendo neutropenia febril (32,2%) y neutropenia (30,1%), (por lo general de grado 3-4).

La tabla a continuación contiene reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina obtenidas a partir de los principales estudios clínicos en SMD y LMA y de vigilancia posterior a la comercialización. 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 ($< 1/10000$); no se conoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se representan en la siguiente tabla de acuerdo con la frecuencia más alta observada en cualquiera de los principales estudios clínicos.

Tabla: RsAD informados en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	No se conoce
Infecciones e infestaciones	Neumonía * (incluidas bacteriana, viral y fúngica), nasofaringitis	Sepsis* (incluidas bacteriana, viral y fúngica), sepsis neutropénica*,			Fascitis necrotizante *

		infección del tracto respiratorio (incluido el tracto superior, y bronquitis), infección del tracto urinario, celulitis, diverticulitis, infección fúngica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, insuficiencia de la médula ósea			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilización		
Trastornos de metabolismo y nutrición	Anorexia, disminución del apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	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	Efusión pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, constipación, náuseas, dolor abdominal (incluido el dolor abdominal superior y malestar abdominal)	Hemorragia gastrointestinal * (incluida la hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, sangrado gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Petequias, prurito (incluido el generalizado), erupción, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, erupción macular	Dermatosis neutrofilica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluido el dolor de espalda, huesos, y en extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, creatinina sérica elevada	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor de pecho, eritema en el sitio de inyección dolor en el sitio de inyección, infección en el sitio de inyección (no especificada)	Moretones, hematomas, induración, erupción, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el sitio de inyección), malestar,		Necrosis en el sitio de inyección	

		escalofríos, hemorragia en el sitio del catéter			
Investigaciones	Disminución de peso				

*raramente se han informado casos de muerte

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia 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 neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%) algunos con desenlace fatal. 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 (0,8%) y hemorragia intracraneal (0,5%). Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

Hipersensibilidad

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

Reacciones adversa de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de inyección. En el ensayo fundamental, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas

del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estas reacciones cutáneas se deben distinguir de las infecciones de tejido blando, que a veces se producen en el sitio de la inyección. Se han informado infecciones del tejido blando con azacitidina, incluyendo celulitis y fascitis necrotizante que en raras ocasiones conducen a la muerte, en el entorno posterior a la comercialización.

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

Se han informado anomalías renales que variaron entre creatinina sérica elevada y hematuria a acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte en los pacientes tratados con azacitidina. Además se ha informado acidosis tubular renal, desarrollada en sujetos con leucemia mielógena crónica (LMC) tratados con azacitidina y etopósido. Si se producen disminuciones inexplicables en el bicarbonato sérico (<20 mmol/l) o elevaciones de la creatinina sérica, se debe disminuir la dosis o retrasar la administración.

Reacciones adversas hepáticas

Se han informado pacientes con extensa carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica que experimentaron insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

Eventos cardíacos

Los datos provenientes de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo en los eventos cardíacos en pacientes con diagnóstico reciente de LMA tratados con azacitidina.

Población de edad avanzada

Existe información limitada de seguridad disponible con azacitidina en pacientes > 85 años (con 14 [5,9%] pacientes > 85 años en el estudio AZA-LMA-001).

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben 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

Informar la sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud informar toda sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de informes.

Sobredosificación

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 los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/808-2655

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”

PRESENTACIÓN:

Citofin, se presenta en envases conteniendo 1, 2 y 3 viales y 25, 50 y 100 viales para uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2° y 8°C durante 8 horas.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Éste medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°58.255

LABORATORIOS GP PHARM SA

Paraná 2121, Martinez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

Dirección técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA y/ o en Paraná 2121 y México 2118 Martínez,
Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

Fecha de última revisión: _/_

Firmado digitalmente por:
BRAVER Juan

Firmado digitalmente por:
DONOLO Carlos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-82540764 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:35 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CITOFIN
AZACITIDINA 100 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: 1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN:

Cada frasco-ampolla de Citofin contiene:

Azacitidina.....100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 25mg de azacitidina

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 8 horas

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Éste medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

E.M.A.M.S. CERTIFICADO N°58.255

LABORATORIOS GP PHARM SA

Paraná 2121, Martínez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

Dirección técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA y/o en Paraná 2121 y México 2118 Martínez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Nota: El mismo texto será utilizado para Citofin , envases conteniendo **2,3,25,50 y 100** frasco ampollas, siendo los tres últimos para Uso Hospitalario Exclusivo

Firmado digitalmente por:
BRAVER Juan

Firmado digitalmente por:
DONOLO Carlos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-82540764 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.20 08:29:59 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

CITOFIN
AZACITIDINA 100 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Administración subcutánea o intravenosa

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Contenido: 25mg/ml

COMPOSICIÓN:

Cada frasco-ampolla de Citofin contiene:

Azacitidina.....100,0 mg

Manitol..... 100,0 mg

Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 25mg de azacitidina

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. La suspensión reconstituida puede conservarse a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 8 horas

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Éste medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

E.M.A.M.S. CERTIFICADO N°58.255

LABORATORIOS GP PHARM SA

Paraná 2121, Martínez, Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.

Dirección técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico

**Elaborado en: Nazarre 3446/54 (1417) CABA y/o en Paraná 2121 y México 2118 Martínez,
Pdo. San Isidro, Pcia. de Bs. As.**

LOTE:

VENCIMIENTO:

Firmado digitalmente por:
BRAVER Juan

Firmado digitalmente por:
DONOLO Carlos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-82540764 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.20 08:30:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.20 08:30:17 -03:00