



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

**6 8 4 9**

BUENOS AIRES,

**29 JUN 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001825-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIDAZA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, AZACITIDINA 100 mg, aprobada por Certificado Nº 54.168.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP  
CR  
A



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

**6 8 4 9**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la  
Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el  
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el  
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIDAZA /  
AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO,  
AZACITIDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 54.168 y Disposición  
N° 6753/07 propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos  
textos constan de fojas 443 a 471, 478 a 506 y 513 a 541, para los  
prospectos y de fojas 472 a 477, 507 a 512 y 542 a 547, para la  
información para el paciente.

VP  
Cez  
A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

6 8 4 9

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6753/07 los prospectos autorizados por las fojas 443 a 471 y la información para el paciente autorizada por las fojas 472 a 477, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.168 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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


EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001825-16-0

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

6 8 4 9

VP  
02

  
Dr. ROBERTO LEDER  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **6849** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.168 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIDAZA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO, AZACITIDINA 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6753/07.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-015440-07-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 3092/13.	Prospectos de fs. 443 a 471, 478 a 506 y 513 a 541, corresponde desglosar de fs. 443 a 471. Información para el paciente de fs. 472 a 477, 507 a 512 y 542 a 547, corresponde desglosar de fs. 472 a 477.-

VP

Cy 1



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.168 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **29 JUN 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-001825-16-0

DISPOSICIÓN Nº

**6 8 4 9**

Jfs

VP

**DR. ROBERTO LEDESMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

6849

29 JUN 2016

922

**PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**VIDAZA  
AZACITIDINA  
25 mg/ml polvo para suspensión inyectable**

**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 Vidaza y para qué se utiliza
2. Antes de usar Vidaza
3. Cómo usar Vidaza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vidaza
6. Información adicional

**1. QUÉ ES VIDAZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Vidaza se utiliza en adultos que no pueden recibir un trasplante de células madre para tratar:

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

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

**Como actúa Vidaza**

Vidaza actúa impidiendo que las células cancerígenas crezcan. Azacitidina se incorpora en el material genético de las células [ácido ribonucleico (RNA) y ácido desoxirribonucleico (DNA)]. Está ideado para que actúe alterando la manera en que la célula enciende y apaga los genes y también interfiriendo en la producción de RNA y DNA nuevo. Se cree que estas acciones corrigen los problemas con la maduración y el crecimiento de las células sanguíneas jóvenes en la médula ósea que causan trastornos mielodisplásicos, y matan las células cancerígenas en la leucemia. Hable con su médico o enfermera si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Vidaza o por qué este medicamento le ha sido recetado.

**2. ANTES DE USAR VIDAZA**

**No use Vidaza**

Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de Vidaza (ver sección 6).

Si padece cáncer avanzado del hígado.

92

Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanfarma S.A.

Durante el periodo de lactancia.

### **Tenga especial cuidado con Vidaza**

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

- Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Sufre una enfermedad de los riñones.
- Padece una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha padecido una enfermedad cardíaca o un ataque al corazón o antecedentes de enfermedad pulmonar.

### **Prueba de sangre**

Usted será sometido a un análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con Vidaza y al inicio de cada período de tratamiento (llamado "ciclo"). Esto es para comprobar que usted posee suficientes glóbulos y que el hígado y los riñones están funcionando adecuadamente.

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

En los varones que reciben Vidaza, consulte la sección "Embarazo y lactancia", más adelante.

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

### **Uso de otros medicamentos**

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

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar Vidaza durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Vidaza y hasta tres meses después del mismo.

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

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

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con Vidaza. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Vidaza y hasta tres meses después del mismo.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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



### 3. CÓMO USAR VIDAZA

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

La dosis normal es de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de Vidaza dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

Vidaza se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará Vidaza en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

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

### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vidaza 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 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.** Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden amenazar la vida.

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

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

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

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

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

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

#### Efectos adversos muy frecuentes

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

GN

3



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.  
 Picor.  
 Fiebre.  
 Dolor de nariz y garganta.  
 Mareos.  
 Dolor de cabeza.  
 Problemas para dormir (insomnio)  
 Sangrado nasal (epistaxis)  
 Dolor Muscular  
 Debilidad  
 Pérdida de peso  
 Bajos niveles de potasio en sangre

#### **Efectos adversos frecuentes**

Sangrado en el interior de la cabeza.  
 Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.  
 Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.  
 Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.  
 Infección de orina.  
 Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.  
 Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).  
 Sangre en la orina.  
 Úlceras en la boca o la lengua.  
 Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moratón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.  
 Enrojecimiento de la piel.  
 Infección de la piel (celulitis).  
 Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.  
 Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).  
 Concentraciones bajas de potasio en la sangre.  
 Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).  
 Dificultad para respirar cuando se mueve.  
 Dolor en la garganta y la laringe.  
 Indigestión.  
 Pérdida de peso.

G

Somnolencia (letargo).  
 Sensación de malestar.  
 Dolores musculares.  
 Ansiedad o problemas para conciliar el sueño (insomnio).  
 Sensación de confusión.  
 Pérdida de pelo.  
 Insuficiencia renal.  
 Deshidratación.  
 Recubrimiento blanco sobre la lengua, el interior de las mejillas, y a veces en el paladar, las encías y las amígdalas (infección fúngica oral).  
 Desmayo.  
 Una caída en la presión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que deriva en mareos al moverse hacia una posición de pie o sentada.  
 Somnolencia.  
 Sangrado debido a la línea de catéter.  
 Enfermedad que afecta el intestino la cual puede causar fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).  
 Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).  
 Temblores (escalofríos).  
 Espasmos musculares.  
 Erupción elevada con picazón en la piel (urticaria).

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

Reacción alérgica (hipersensibilidad).  
 Agitación  
 Grandes parches dolorosos color ciruela elevados sobre la piel con fiebre

#### **Efectos adversos raros**

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

**No se conoce** (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)  
 Infección de las capas más profundas de la piel, que se propaga rápidamente, dañando la piel y el tejido, lo que puede ser mortal (fascitis necrotizante).

Si experimenta algún efecto secundario hable con su médico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no enumerado en este prospecto. Usted también puede informar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

#### **5. CONSERVACIÓN DE VIDAZA**

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

6849

477

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición de Vidaza**

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**

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 54.168

**Importado y distribuido por:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643 AVK) Béccar – Buenos Aires  
Argentina

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica

**Elaborado por:**

**Ben Venue Laboratories, Inc.**

Bedford, OH 44146

Estados Unidos de Norteamérica

o

**Baxter Oncology GmbH**

33790 Halle/Westfalen, Alemania

**Para:**

**Celgene Corporation**

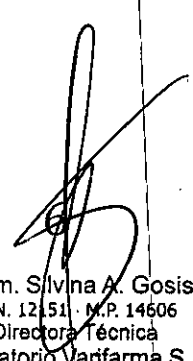
Summit, NJ 07901

"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>

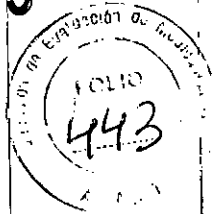
o llamar a ANMAT Responde 0800-333-123"

CS

  
Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

**VIDAZA®**  
**AZACITIDINA**

Polvo liofilizado  
Para administración subcutánea e intravenosa



Venta bajo receta

Industria Estadounidense

**Composición cualitativa y cuantitativa:**

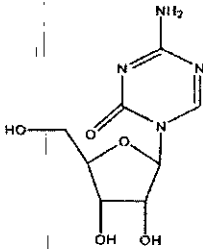
Cada vial contiene:

Azacitidina	.....	100,00 mg
Manitol	.....	100,00 mg

**Descripción:**

Vidaza (azacitidina polvo liofilizado) contiene azacitidina, la cual es un nucleótido de pirimidina análogo de citidina.

La azacitidina es 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-s-triazina-2(1H)-ona. La fórmula estructural es como la siguiente:



Su fórmula empírica es  $C_8H_{12}N_4O_5$ . El peso molecular es 244. La azacitidina es un sólido blanco a blancuzco. Se descubrió que la azacitidina no es soluble en acetona, etanol y metil etil cetona, que es levemente soluble en etanol/ agua (50/50), propilenglicol y polietilenglicol; apenas soluble en agua, octanol saturado de agua, dextrosa 5% en agua, N-metil-2-pirrolidona, salina normal y 5% Tween 80 en agua, y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

El producto terminado se provee en forma estéril para reconstitución como una suspensión para inyección subcutánea o reconstitución como una solución con mayor dilución para infusión intravenosa. Los viales de VIDAZA contienen 100 mg de azacitidina y 100 mg de manitol como polvo estéril liofilizado.

**Acción terapéutica:**

Antineoplásico. Código ATC: L01BC07

**INDICACIONES Y USO:**

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que padecen:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).

*CG*

Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 / M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

6849



- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- LMA con >30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

### Mecanismo de acción -

Se cree que azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante múltiples mecanismos, incluidas la citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea y la hipometilación del DNA. Los efectos citotóxicos de azacitidina pueden provenir de múltiples mecanismos, incluidas la inhibición del DNA, RNA y la síntesis de proteínas, la incorporación en el RNA y DNA, y la activación de las vías de daño del DNA. Las células no proliferantes son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina en el DNA da como resultado la inactivación de metiltransferasas del DNA, lo que conduce a la hipometilación del DNA. La hipometilación del DNA de los genes metilados de manera aberrante implicados en la regulación del ciclo celular normal, las vías diferenciación y muerte pueden dar como resultado la reexpresión génica y la restauración de las funciones de supresión del cáncer de las células cancerígenas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del DNA frente a la citotoxicidad u otras actividades de azacitidina de los resultados clínicos.

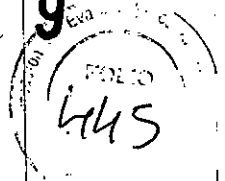
### Eficacia y seguridad clínica

#### Población adulta [Síndrome Mielodisplásico, Leucemia Mielomonocítica Crónica y Leucemia Mieloide Aguda (20-30% de blastos en médula)]

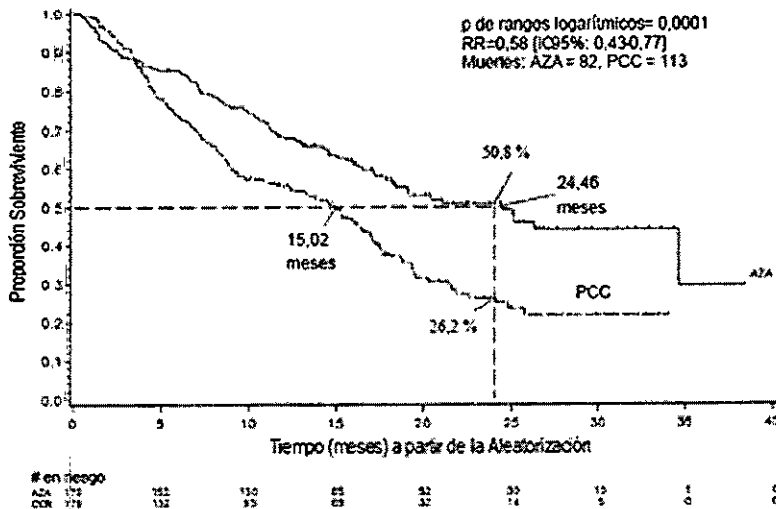
Se estudió la eficacia y seguridad de Vidaza en un estudio internacional, multicéntrico, controlado, abierto, de grupos paralelos, aleatorizado, comparativo de Fase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) en pacientes adultos con: Síndrome Mielodisplásico intermedio 2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (SIPP), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T), y leucemia mielomonocítica crónica modificada (LMMC-m) según el sistema de clasificación Francés-Norteamericano-Británico. Los pacientes AREB-T (21-30% de blastos) son ahora considerados como pacientes con LMA en el marco del actual sistema de clasificación de la OMS. Azacitidina + el mejor cuidado paleativo (MCP) (n = 179) se comparó con regímenes de cuidado convencionales (RCC). RCC consistió en MCP solo (n = 105), citarabina a bajas dosis + MCP (n = 49), o quimioterapia de inducción estándar + MCP (n = 25). Los pacientes fueron preseleccionados por sus médicos para 1 de los 3 RCCs antes de la aleatorización. En caso de no fueran aleatorizados a Vidaza, los pacientes recibían este régimen preseleccionado. Como parte de los criterios de inclusión, los pacientes debían tener un estado funcional de 0-2 según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (GOCE). Los pacientes con Síndrome Mielodisplásico secundario fueron excluidos del estudio. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. Vidaza se administró a una dosis subcutánea de 75 mg/m<sup>2</sup> al día durante 7 días, seguida por un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días) durante una mediana de 9 ciclos (rango = 1-39) y una media de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (PIT), la mediana de edad fue de 69 años (rango 38 a 88 años). En el análisis (PIT) de 358 pacientes (179 azacitidina y 179 RCC), el tratamiento con Vidaza se asoció con una mediana de supervivencia de 24,46 meses versus 15,02 meses para aquellos que recibieron el tratamiento con RCC, una

62

Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A.



diferencia de 9,4 meses, con un valor de p de rango logarítmico estratificado de 0,0001. El coeficiente de riesgo para el efecto del tratamiento fue 0,58 (CI del 95%: 0,43; 0,77). Las tasas de supervivencia a dos años fueron del 50,8% en los pacientes que recibieron azacitidina versus 26,2% en los pacientes que recibieron RCC (p < 0,0001).



REFERENCIAS: AZA = azacitidina; RCC = regimenes de cuidado convencionales; IC = intervalo de confianza; HR = coeficiente de riesgo

Los beneficios de supervivencia de Vidaza fueron consistentes independientemente de la opción de tratamiento con RCC (MCP solo, citarabina a bajas dosis + MCP o quimioterapia de inducción estándar + MCP) utilizados en la rama de control.

Cuando se analizaron los subgrupos citogenéticos mediante el SIPP, se observaron resultados similares en la mediana de supervivencia global en todos los grupos (citogenética alta, intermedia, y baja incluyendo monosomía 7).

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

El tratamiento con Vidaza se asoció con una mediana de tiempo hasta la muerte o transformación de la Leucemia Mieloide Aguda de 13,0 meses versus 7,6 meses para aquellos que recibieron el tratamiento con RCC, con una mejoría de 5,4 meses con un valor de p de rango logarítmico estratificado de 0,0025.

El tratamiento con Vidaza también se asoció con una reducción en citopenias, y sus síntomas relacionados. El tratamiento con Vidaza dio lugar a una menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. De los pacientes en el grupo de azacitidina que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos al inicio, el 45,0% de estos pacientes se convirtieron en independientes de transfusiones de glóbulos rojos durante el período de tratamiento, en comparación con el 11,4% de los pacientes en los grupos de glóbulos rojos combinados [una diferencia estadísticamente significativa (p < 0,0001) de 33,6% (CI del 95%: 22,4; 44,6)]. En los pacientes que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos al inicio y se

C2

3



convirtieron en independientes, la mediana de duración de la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue de 13 meses en el grupo de azacitidina.

La respuesta fue evaluada por el investigador o el Comité Independiente de Revisión (CIR). La respuesta global (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) según se lo determinado por el investigador fue del 29% en el grupo de azacitidina y 12% en el grupo de RCC combinados ( $p = 0,0001$ ). La respuesta global (RC + RP) según lo determinado por el CIR en AZA PH GL 2003 CL 001 fue del 7% (12/179) en el grupo de azacitidina en comparación con el 1% (2/179) en el grupo de RCC combinados ( $p = 0,0113$ ). Las diferencias entre las evaluaciones de respuesta del CIR y del investigador fueron consecuencia de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (GTI) que requieren mejorías en los recuentos de sangre periférica y el mantenimiento de estas mejorías por un mínimo de 56 días. También se demostró un beneficio de supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa/parcial después del tratamiento con azacitidina. La mejoría hematológica (mayor o menor) según lo determinado por el CIR se logró en el 49% de los pacientes que recibieron azacitidina en comparación con el 29% de los pacientes tratados con RCC combinados ( $p < 0,0001$ ).

En pacientes con una o más anomalías citogenéticas al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes con una respuesta citogenética mayor fue similar en los grupos de azacitidina y grupos de RCC combinados. La respuesta citogenética menor fue estadística y significativamente ( $p = 0,0015$ ) superior en el grupo de azacitidina (34%) en comparación con el grupo de RCC combinados (10%).

Población adulta de 65 años o mayores con Leucemia Mieloide Aguda con > 30% de blastos en médula

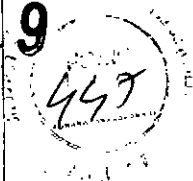
Los resultados que se presentan a continuación representan la población con intención de tratar estudiada en AZA-LMA-001.

La eficacia y seguridad de Vidaza se estudió en un estudio internacional, multicéntrico, controlado, abierto, de grupos paralelos, de Fase 3 en pacientes de 65 años y mayores con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Aguda de novo o secundaria con > 30% de blastos en médula ósea según la clasificación de la OMS, que no eran considerados aptos para Trasplante de células hematopoyéticas. Vidaza + MCP ( $n = 241$ ) se comparó con RCC. RCC consistió en MCP solo ( $n = 45$ ), citarabina a bajas dosis + MCP ( $n = 158$ ), o quimioterapia intensiva estándar con citarabina y antraciclina + MCP ( $n = 44$ ). Los pacientes fueron preseleccionados por sus médicos para 1 de los 3 RCCs antes de la aleatorización. En caso de que no fueran aleatorizados a Vidaza, los pacientes recibían este régimen preseleccionado. Como parte de los criterios de inclusión, los pacientes debían tener un estado funcional de 0-2 según el GOCE y anomalías citogenéticas de riesgo intermedio o bajo. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global.

Vidaza se administró a una dosis SC de  $75\text{mg}/\text{m}^2$  al día durante 7 días, seguida por un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días) durante una mediana de 6 ciclos (rango: 1 a 28), los pacientes tratados con MCP solo durante una mediana de 3 ciclos (rango: 1 a 20), los pacientes tratados con citarabina a baja dosis durante una mediana de 4 ciclos (rango: 1 a 25), y los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva estándar durante una mediana de 2 ciclos (rango: 1 a 3, ciclo de inducción + 1 o 2 ciclos de consolidación).

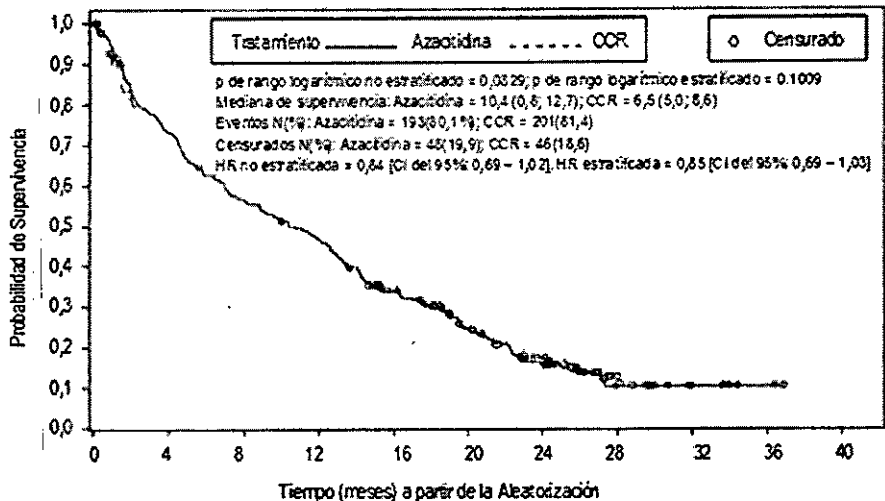
Los parámetros de referencia individuales fueron comparables entre los grupos de Vidaza y RCC. La mediana de edad de los sujetos fue de 75,0 años (rango: 64 a 91 años), 75,2% caucásicos y 59,0% del sexo masculino. Al inicio del estudio, 60,7% fueron clasificados como Leucemia Mieloide Aguda no especificada de otra manera,

Coz



32,4% como Leucemia Mieloide Aguda con cambios relacionados con mielodisplasia, 4,1% como neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento, y 2,9% Leucemia Mieloide Aguda con anomalías genéticas recurrentes según la clasificación de la OMS.

En el análisis de la población PIT de 488 pacientes (241 azacitidina y 247 RCC), el tratamiento con Vidaza fue asociado con una mediana de supervivencia de 10,4 meses versus 6,5 meses para aquellos que recibieron el tratamiento con RCC, una diferencia de 3,8 meses, con un valor de p de rango logarítmico estratificado de 0,1009 (bilateral). La coeficiente de riesgo para el efecto del tratamiento fue 0,85 (CI del 95%: 0,69; 1,03). Las tasas de supervivencia a un año fueron del 46,5% en los pacientes que recibieron Vidaza versus 34,3% en los pacientes que recibieron RCC.



# en riesgo	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
CCR 247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0	0
Azacitidina 241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0	0

El modelo PH de Cox ajustado por los factores pronósticos iniciales pre-especificados definieron a un HR para Vidaza versus RCC de 0,80 (CI del 95% = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Además, si bien el estudio no fue impulsado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar azacitidina con los grupos preseleccionados del tratamiento con RCC, la supervivencia de los pacientes tratados con Vidaza fue superior en comparación con las opciones del tratamiento con RCC para MCP solo, baja dosis de citarabina + MCP y fueron similares en comparación con la quimioterapia intensiva estándar + MCP.

En todos los subgrupos preespecificados de edad [( < 75 años y > 75 años), sexo, raza, estado funcional según el GOCE (0 ó 1 y 2), riesgo citogenético inicial (intermedio y bajo), región geográfica, clasificación de la OMS para la Leucemia Mieloide Aguda (incluyendo LMA con cambios relacionados con mielodisplasia), recuento inicial de glóbulos rojos (< 5 x 10<sup>9</sup>/L y > 5 x 10<sup>9</sup>/L), blastos iniciales en médula ósea (< 5 0% y > 50%) y antecedentes de SMD hubo una tendencia en beneficio de la OS a favor de Vidaza. En pocos subgrupos pre-especificados, el de la supervivencia global alcanzó significación estadística incluyendo a los pacientes con bajo riesgo citogenético, pacientes con LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, pacientes < 75 años, pacientes de sexo femenino y pacientes blancos.

CS

5  
 Farm. Silvana A. Gosis  
 M.N. 12151 - M.P. 14606  
 Directora Técnica  
 Laboratorio Varifarma S.A.



Las respuestas hematológicas y citogenéticas fueron evaluadas por el investigador y por el CIR con resultados similares. La tasa de respuesta global (remisión completa [RC] + remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo [RCi]) según lo determinado por el CIR fue del 27,8% en el grupo de Vidaza y 25,1% en el grupo de RCC combinados ( $p = 0,5384$ ). En los pacientes que alcanzaron RC o RCi, la mediana de duración de la remisión fue 10,4 meses (CI del 95% = 7,2; 15,2) para los sujetos tratados con Vidaza y 12,3 meses (CI del 95%: 9,0; 17,0) para los sujetos tratados con CCR. También se demostró un beneficio de supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa para Vidaza en comparación con CCR.

El tratamiento con Vidaza mejoró los recuentos de sangre periférica y condujo a una reducción en la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. Un paciente era considerado dependiente de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas al inicio si el sujeto había sido sometido a una o más transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas durante los 56 días (8 semanas) o antes de la aleatorización, respectivamente. Un paciente era considerado independiente de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas durante el período de tratamiento si el sujeto no había sido sometido a transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas durante cualquiera de los 56 días consecutivos o durante el período de presentación de informes, respectivamente.

De los pacientes en el grupo de Vidaza que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos al inicio, el 38,5% (CI del 95% = 31,1; 46,2) de estos pacientes se convirtieron en independientes de transfusiones de glóbulos rojos durante el período de tratamiento, en comparación con el 27,6% de los pacientes en los grupos de RCC combinados (CI del 95%: 20,9; 35,1). En los pacientes que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos al inicio y alcanzaron independencia transfusional durante el tratamiento, la mediana de duración de la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue 13,9 meses en el grupo de Vidaza y la misma no fue alcanzada en el grupo RCC.

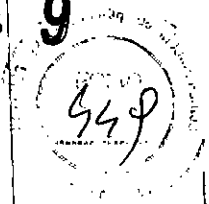
De los pacientes en el grupo de Vidaza que eran dependientes de transfusiones de plaquetas al inicio, el 40,6% (CI del 95% = 30,9; 50,8) de estos pacientes se convirtieron en independientes de transfusiones de plaquetas durante el período de tratamiento, en comparación con el 29,3% de los pacientes en los grupos de RCC combinados (CI del 95%: 19,7; 40,4). En los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas al inicio y alcanzaron independencia transfusional durante el tratamiento, la mediana de duración de la independencia de transfusiones de plaquetas fue 10,8 meses en el grupo de Vidaza y 19,2 meses en el grupo RCC.

Se evaluó la Calidad de Vida Relacionada con la Salud utilizando el Cuestionario Esencial de Calidad de Vida de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer. Los datos de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud podrían ser analizados para un subconjunto de la población del ensayo completo. Si bien existen limitaciones en el análisis, los datos disponibles sugieren que los pacientes no experimentan un deterioro significativo en la calidad de vida durante el tratamiento con Vidaza.

#### Farmacocinética

##### Absorción

Tras la administración subcutánea de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidina se absorbió rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/mL que se produjeron a 0,5 horas después de la administración (el primer punto de muestreo). La biodisponibilidad absoluta de azacitidina tras la administración



subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup>) fue de aproximadamente 89% basándose en el área bajo la curva (AUC).

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de administración subcutánea de azacitidina fueron aproximadamente proporcionales dentro del rango de dosis de 25 y 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, la media del volumen de distribución fue 76 ± 26 L, y la depuración sistémica fue 147 ± 47 L/h.

#### Biotransformación

Basándose en los datos in vitro, el metabolismo de azacitidina no parece estar mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYPs), UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs), sulfotransferasas (SULTs), y glutatión transferasas (GSTs).

Azacitidina es sometida a hidrólisis espontánea y desaminación mediada por citidina-desaminasa. En las fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH lo que implica que el metabolismo de azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que a concentraciones de 1,0 µM a 100 µM (es decir, hasta aproximadamente 30 veces mayor a las concentraciones clínicamente alcanzables), azacitidina no induce CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En los estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina hasta 100 Mµ no produjo inhibición. Por lo tanto, la inducción o inhibición de las enzimas CYP mediante azacitidina hasta concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables es poco probable.

#### Eliminación

Azacitidina se elimina rápidamente del plasma con una vida media de eliminación promedio (t<sub>1/2</sub>) tras la administración subcutánea de 41 ± 8 minutos. No se produce acumulación tras la administración subcutánea de 75 mg/m<sup>2</sup> de azacitidina una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de azacitidina y/o sus metabolitos. Tras la administración intravenosa y subcutánea de <sup>14</sup>C-azacitidina, el 85 y 50% de la radioactividad administrada fue recuperada en la orina, respectivamente, mientras que el < 1% fue recuperada en las heces.

La farmacocinética de la azacitidina se estudió en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) después de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup> subcutánea (SC) y de una dosis única de 75mg/m<sup>2</sup> intravenosa (IV). La azacitidina se absorbe rápidamente después de la administración SC, la concentración pico de azacitidina plasma de 750 ± 403 ng/ml ocurrió en 0,5 hora. La biodisponibilidad de la azacitidina SC en relación con la de la azacitidina IV es de aproximadamente 89%, basado en el área bajo la curva. El volumen medio de distribución después de la dosificación IV es de 76 ± 26 L. La eliminación SC 167 ± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41±8 minutos.

**Poblaciones especiales** - No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Dosificación y Administración*).

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no presenta ningún efecto importante sobre la exposición farmacocinética de azacitidina tras las administraciones subcutáneas únicas y múltiples. Tras la administración subcutánea de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup>, los valores de exposición medios (AUC y C<sub>máx</sub>) provenientes de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave se incrementaron un 11-21%, 15-27% y 41-66%, respectivamente, en comparación con los sujetos de función renal normal. Sin

CS

7

embargo, la exposición estuvo dentro de la misma gama general de exposiciones observada para los sujetos con función renal normal. Azacitidina se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal sin ajuste inicial de dosis siempre que estos pacientes sean monitoreados para detectar toxicidad ya que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente mediante el riñón.

**Farmacogenómica**

El efecto de los polimorfismos conocidos de citidina-deaminasa sobre el metabolismo de azacitidina no ha sido investigado formalmente.

**DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA**

Azacitidina induce ambas mutaciones génicas y aberraciones cromosómicas en los sistemas de células bacterianas y de mamíferos in vitro. La carcinogenicidad potencial de azacitidina fue evaluada en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra, cuando se administra por vía intraperitoneal 3 veces por semana durante 52 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, pulmón, glándula mamaria, y piel en los ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento en la incidencia de tumores testiculares.

Los primeros estudios de embriotoxicidad en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción) tras una única inyección intraperitoneal de azacitidina durante la organogénesis. Se han detectado anomalías en el desarrollo del cerebro de los ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó reacciones adversas cuando se administró antes del implante, pero fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie deforme, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías de las costillas).

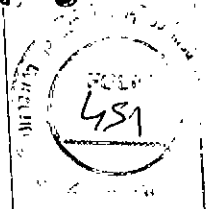
La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra sin tratar dio lugar a una disminución de la fertilidad y pérdida de la cría durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de las ratas macho dio como resultado una disminución del peso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

**ESTUDIOS CLINICOS:**

**Síndromes Mielodisplásicos (SMD)** – El estudio 1 fue randomizado, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros en los Estados Unidos y que comparó la seguridad y la eficacia de VIDAZA subcutáneo y cuidado paliativo solamente (“observación”) en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de síndromes mielodisplásicos (SMD – *Síndrome mielodisplásico*): anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con blastos en exceso (AREB), AREB en transformación (AREB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Se incluyó a los pacientes con AR y ARSA si éstos cumplían con uno o más de los siguientes criterios: con requerimiento de bolsas de transfusiones RBS, con recuento de plaquetas  $\leq 50.0 \times 10^9/L$ ; requerimiento de transfusiones de plaquetas o con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.0 \times 10^9/L$ ) con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos. No fue intención incluir a los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Los cuidados paliativos que se permitieron en este

CS

8  
Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 17151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.



estudio incluyeron productos de transfusión de sangre, antibióticos, antieméticos, analgésicos y antipiréticos. El uso de factores hematopoyéticos de crecimiento estuvo prohibido. Las características de inicio de pacientes y enfermedad se resumen en la tabla 3, los 2 grupos fueron muy similares. VIDAZA se administró en una dosis subcutánea de 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 7 días cada 4 semanas. La dosis se incrementó a 100 mg/m<sup>2</sup> si no se vio efecto beneficioso después de 2 ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o demoró basándose en la respuesta hematológica o en la evidencia de toxicidad renal. Se les permitió por protocolo a los pacientes en el brazo que crucen a VIDAZA si éstos tenían un incremento en los blastos de la médula espinal, disminuciones en la hemoglobina, incremento en los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos, o disminución en las plaquetas, o si éstos requirieron una transfusión de plaquetas o desarrollaron una infección clínica que requirió tratamiento con antibióticos. Para los propósitos de evaluar la eficacia, el objetivo primario fue el índice de respuesta (tal como se define en la Tabla 2). De los 191 pacientes que se incluyeron en el estudio, la revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 19 tenían diagnóstico de LMA al inicio del estudio. Estos pacientes se excluyeron del análisis primario de índice de respuesta, aunque se incluyeron en un análisis de intención de tratamiento (IT) de todos los pacientes randomizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes randomizados a observación cruzaron para recibir tratamiento con VIDAZA.

<b>Tabla 1. Características basales demográficas y de las enfermedades</b>		
	<b>VIDAZA (N=99)</b>	<b>Observación (N= 92)</b>
<b>Sexo (n%)</b>		
Hombres	72 (72,7)	60 (65,2)
Mujeres	27 (27,3)	32 (34,8)
<b>Raza (n%)</b>		
Caucásica	93 (93,9)	85 (92,4)
Negra	1 (1,0)	1 (1,1)
Latinos	3 (3,0)	5 (5,4)
Asiáticos/Orientales	2 (2,0)	1 (1,1)
<b>Edad (años)</b>		
N	99	91
Media ± SD	67,3 ± 10,39	68,0 ± 10,23
Rango	31-92	35-88
<b>Diagnóstico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)</b>		
AR	21 (21,2)	18 (19,6)
ARSA	6 (6,1)	5 (5,4)
AREB	38 (38,4)	39 (42,4)
AREB-T	16 (16,2)	14 (15,2)
LMMC	8 (8,1)	7 (7,6)
LMA	10 (10,1)	9 (9,8)

02

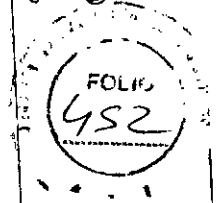


Tabla 1. Características basales demográficas y de las enfermedades		
Producto de transfusión utilizado en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)		
Cualquier producto transfusional	70 (70,7)	59 (64,1)
Concentrado de hematíes, humano	66 (66,7)	55 (59,8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15,2)	12 (13,0)
Hetastarch (expansor de plasma)	0 (0,0)	1 (1,1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1,0)	0 (0,0)
Otros	2 (2,0)	2 (2,2)

Tabla 2. Criterios de Respuesta		AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
Respuesta Completa (RC), duración $\geq$ 4 semanas	Médula	< 5% blastos				
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				
Respuesta Parcial (RP), duración $\geq$ 4 semanas	Médula	Sin requerimientos de médula		Disminución $\geq$ 50% de blastos Mejoría en la dispoiesis de la médula		
	Sangre periférica	Recuperación $\geq$ 50% del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica Para la CMMoL, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción $\geq$ 75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal				

El índice de respuesta general (RC + RP) de 15,7% en los pacientes tratados con VIDAZA sin LMA (16,2% para todos los pacientes randomizados a VIDAZA incluso LMA) fue estadísticamente significativamente mayor que el índice de respuesta del 0% en el grupo de observación ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 3). La mayoría de los pacientes que alcanzaron RC o RP tuvieron 2 o 3 anomalías de línea celular al inicio del estudio (79%, 11/14), y tuvieron blastos elevados en la médula o dependían de transfusiones al inicio del estudio. Los pacientes que respondieron a VIDAZA tuvieron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un incremento en las plaquetas, hemoglobina o glóbulos blancos. Más del 90% de los pacientes inicialmente demostró estos cambios al 5to. ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que habían dependido de transfusiones se volvieron independientes de transfusiones durante una RP o RC. La duración media y la mediana de duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 512 y 330 días respectivamente; el 75% de los pacientes que

CS

10

respondieron aún estaban en RP o mejor cuando se completó el tratamiento. La respuesta ocurrió en todos los subtipos de SMD así como en pacientes con diagnóstico de LMA adjudicado al inicio.

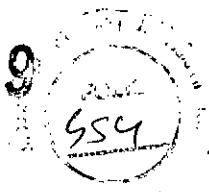
Tabla 3. Tasas de Respuesta			
	VIDAZA (N=89)	Observación antes del cruce (N=83)	
Respuesta	n (%)	N (%)	Valor P
Total (RC+RP)	14 (15,7)	0 (0,0)	(<0,0001)
Completa (RC)	5 (5,6)	0 (0,0)	(0,06)
Parcial (RP)	9 (10,1)	0 (0,0)	--

Los pacientes en el grupo de observación que cruzaron para recibir tratamiento con VIDAZA (47 pacientes) tuvieron un índice de respuesta del 12,8%.

También se realizó el Estudio 2, multicéntrico, abierto, de brazo único, 72 pacientes con AREB, AREB-T, LMMC ó LMA. El tratamiento con VIDAZA subcutáneo resultó en un índice de respuesta (RC + RP) del 13,9%, con criterios similares a aquellos descritos arriba. La media y la mediana de la duración de la respuesta clínica de RP o mejor se estimó como 810 y 430 días, respectivamente; el 80% de los pacientes respondedores aún estaban en RP o mejor al momento de completar su participación en el estudio. En el estudio 3, otro estudio abierto, de brazo único, de 48 pacientes con AREB, AREB-T o LMA, el tratamiento con VIDAZA intravenoso, resultó en un índice de respuesta fue del 18,8%, otra vez con criterios similares a aquellos que se describieron anteriormente. La media y la mediana de duración de la respuesta clínica de RP o mejor se estimó en 389 y 281, respectivamente; el 67% de los pacientes respondedores aún estaban en RP o mejor al momento de completar el tratamiento. La respuesta se dio en todos los subtipos de SMD así como en pacientes con diagnóstico adjudicado al inicio de LMA en ambos estudios. Los regímenes de dosificación de VIDAZA en estos 2 estudios fueron similares al régimen usado en el estudio controlado.

Se vio beneficio en los pacientes que no cumplieron los criterios para RP o mejor, pero éste se consideró como "mejora". Se consideró como mejora alrededor del 24% de los pacientes tratados con VIDAZA, y alrededor de 2/3 de aquellos que perdieron la dependencia de las transfusiones. En el grupo de observación, sólo 5/83 pacientes cumplieron los criterios para mejora, ninguno perdió la dependencia de las transfusiones. En los tres estudios, alrededor del 19% de los pacientes cumplieron con los criterios para mejora, con una mediana de duración de 195 días.

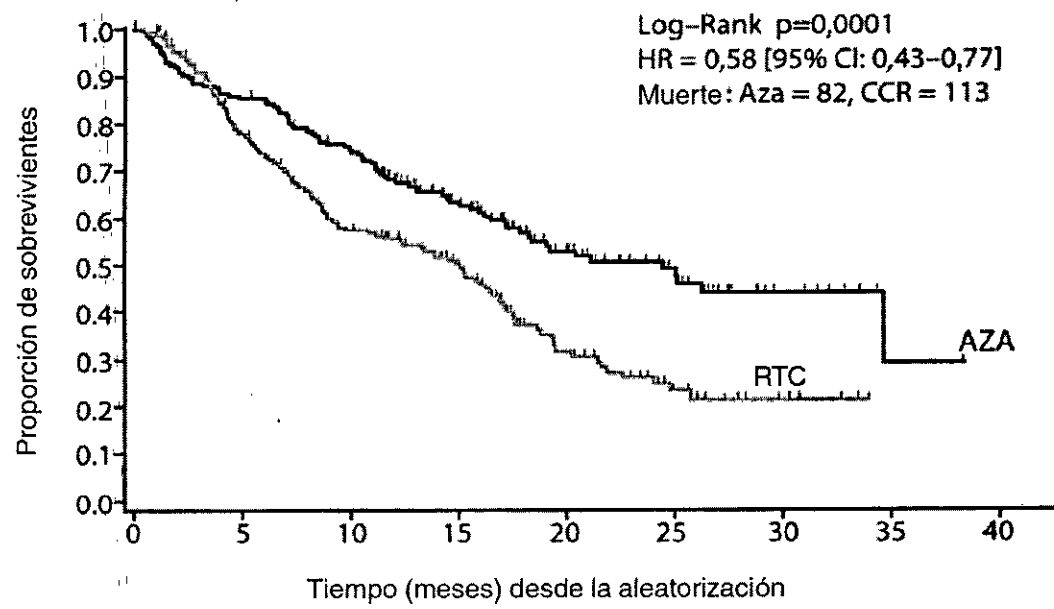
El estudio 4 fue internacional, multicéntrico, abierto, randomizado, en pacientes con SMD con AREB, AREB-T o LMMC modificado, de acuerdo con la clasificación FAB y de intermedio-2 y de Riesgo Elevado de acuerdo con la clasificación IPSS. De los 358 pacientes enrolados en el estudio, se randomizó a 179 para recibir azacitidina junto con el mejor cuidado paliativo (MCP) y se randomizó 179 para recibir regímenes de cuidado convencionales (RCC) más MCP (105 a BSC solo, 49 a citarabina en dosis baja y 25 a quimioterapia con citarabina y antraciclina). El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia general. Los grupos de azacitidina y RCC se compararon para los parámetros de inicio. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (el rango de 38 - 88 años), el 98% era caucásico y el 70% hombres. Al inicio, el 95% de los



pacientes era de alto riesgo según la clasificación FAB: AREB (58%), AREB-T (34%) y LMMC (3%). Según la clasificación SIPP, el 87% era de alto riesgo: Int-2 (41%), elevado (47%). En el período basal el 32% de los pacientes reunía los criterios de la OMS para LMA. Los pacientes con AREB-T (21-30% blastos) son ahora considerados a ser pacientes con LMA según los criterios de la OMS.

Se administró azacitidina de subcutáneamente en una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 7 días consecutivos cada 28 días (lo cual constituyó un ciclo de tratamiento). Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, recaída después de la respuesta o toxicidad inaceptable. Los pacientes en tratamiento con azacitidina fueron tratados durante un promedio de 9 ciclos (rango de 1 a 39), los pacientes de sólo MCP durante una mediana de 7 ciclos (rango 1 a 26), los pacientes con dosis bajas de citarabina durante una mediana de 4,5 ciclos (rango 1 a 15), y pacientes que recibían quimioterapia con citarabina y antraciclina durante una mediana de 1 ciclo (rango 1 a 3, o sea inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación). En el análisis Intención de Tratamiento, los pacientes tratados con azacitidina demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general en comparación con los pacientes tratados con RTC (supervivencia promedio de 24,5 meses vs. 15,0 meses; rango logarítmico estratificado p=0,0001). El índice de riesgo que describe el efecto de este tratamiento fue 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77)

**Curva de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia hasta la muerte por cualquier causa: (Población con Intención de Tratar)**



**Número en riesgo:**

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
RTC	179	132	95	69	32	14	5	0	0

Referencia: AZA = azacitidina; RTC = regímenes terapéuticos convencionales; IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgos.

El tratamiento con azacitidina condujo a una necesidad menor de transfusiones de glóbulos rojos (consultar la Tabla 4). En pacientes tratados con azacitidina que dependían de transfusiones de glóbulos rojos y se volvieron independientes de las

CS

12

Farm Silvana A. Gosis  
 M.N. 12151 - M.P. 14606  
 Directora Técnica  
 Laboratorio Vantarma S.A.

transfusiones, la duración promedio de la independencia de las transfusiones fue de 13 meses.

5849  
455

Tabla 4. Efecto de la azacitidina sobre las transfusiones de GR en Pacientes con SMD

Parámetro de eficacia	Azacitidina más MCP (n=179)	Regímenes de cuidados convencionales (n=179)
Número y porcentaje de pacientes que dependían de transfusiones al inicio que se volvieron independientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento <sup>1</sup>	50/111 (45.0%) (95% CI: 35.6%, 54.8%)	13/114 (11.4%) (95% CI: 6.2%, 18.7%)
Número y porcentaje de pacientes que eran independientes de transfusiones al inicio que se volvieron dependientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento	10/68 (14.7%) (95%: 7.3%, 25.4%)	28/65 (43.1%) (IC del 95%: 30.9%, 56.0%)

<sup>1</sup> Se consideró a un paciente independiente de transfusión GR Durante el período de tratamiento si el paciente no recibió transfusiones GR durante cualquier período de 56 días consecutivos o más durante el período de tratamiento. De otra forma, se consideró al paciente dependiente de transfusiones.

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION:

### 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/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

**Siguientes Ciclos de tratamiento** Se recomienda que los pacientes sean tratados durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento se debe continuar mientras el paciente continúe beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar respuesta/toxicidad hematológica y toxicidad renal (Ver Advertencias y Precauciones); puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una reducción de la dosis según se describe a continuación.

### 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.

62

13  
Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.



### Ajuste de la Dosis Basado en los Valores Hematológicos de Laboratorio

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

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

Pacientes sin disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, glóbulos blancos (GB)  $\geq 3,0 \times 10^9/L$  y RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , y plaquetas  $\geq 75,0 \times 10^9/L$ ) antes del primer tratamiento

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con Vidaza, el siguiente ciclo de tratamiento se debe retrasar hasta que el recuento plaquetario y RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se logra dentro de un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, si la recuperación no se logra dentro de los 14 días, la dosis se debe reducir de acuerdo con la siguiente tabla. Tras las modificaciones de 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 logra dentro de un plazo de 14 días
Recuento Absoluto de Neutrófilos RAN ( $\times 10^9/L$ )	Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	
<1,0	<50,0	50%
>1,0	<50,0	100%

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

Pacientes con disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, GB  $< 3,0 \times 10^9/L$  o RAN  $\leq 1,5 \times 10^9/L$ , o plaquetas  $\leq 75,0 \times 10^9/L$ ) antes del primer tratamiento.

Después del tratamiento con Vidaza, si la disminución en GB o RAN o plaquetas desde el inicio es inferior al  $\leq 50\%$ , o superior al  $50\%$  pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe ser retrasado ni debe efectuar ningún ajuste de dosis.

Si la disminución en GB o RAN o plaquetas es superior al  $50\%$  con respecto a aquella previa al tratamiento sin una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo del tratamiento con Vidaza se debe retrasar hasta que el recuento de plaquetas y RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se logra dentro de un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, si la recuperación no se logra dentro de los 14 días, se debe determinar la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es  $> 50\%$ , no se debe efectuar un ajuste de dosis. Si la celularidad de la médula ósea es  $\leq 50\%$ , el tratamiento se debe retrasar y la dosis se debe disminuir, según la siguiente tabla

ce



457

Celularidad de la Médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se logra dentro de un plazo de 14 días	
	Recuperación * $\leq$ 21 días	Recuperación * $\geq$ 21 días
15-50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

\*Recuperación = recuentos  $\geq$  recuentos nadir + 0,5 x [recuentos inicial - recuento nadir]

Tras las modificaciones de 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 (Ver *Farmacocinética*). 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 en suero, el siguiente ciclo se debe demorar hasta que los valores vuelvan a ser normales o los mismo 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 llevado a cabo estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (Ver *Advertencias y Precauciones*). Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser cuidadosamente monitoreados para eventos adversos. Antes de iniciar el tratamiento, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones de dosis posteriores deben basarse en los valores hematológicos. Vidaza está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (Ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*)

#### **Población pediátrica**

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Vidaza en niños de 0-17 años. No hay datos disponibles.

**Preparación de VIDAZA** - VIDAZA 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 VIDAZA.

C2

Si VIDAZA reconstituido entra en contacto con la piel, inmediatamente lavar muy bien con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, enjuagar muy bien con agua.

El vial de VIDAZA es de uso único y no contiene ningún conservante. Las porciones sin usar de cada vial deben descartarse de manera apropiada. No se debe guardar ninguna porción sin usar para administrar más tarde.

**Instrucciones para la Administración Subcutánea** - VIDAZA debe reconstituirse de manera aséptica con 4 ml de agua estéril para inyecciones. Se debe inyectar el diluyente lentamente en el vial.

Sacudir o hacer rodar el vial vigorosamente hasta que se logre una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá azacitidina 25 mg/mL. No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Esto puede eliminar la sustancia activa.

**Preparación para Administración Subcutánea Inmediata** - Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas. Se debe mantener el producto a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar dentro de la hora después de su reconstitución.

**Preparación para Administración Subcutánea Demorada** - Se puede mantener el producto reconstituido en el vial o pasado a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas. Se debe refrigerar el producto inmediatamente y se puede mantener refrigerado (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) durante un período de hasta 8 horas. Cuando VIDAZA es reconstituido usando agua para inyectables (WFI) refrigerada (2°C - 8°C, 36°F - 46°F), el producto reconstituido puede ser almacenado durante un máximo de 22 horas, en condiciones de refrigeración (2 ° - 8 ° C, 36 ° F - 46 ° F).

Una vez sin refrigeración, se puede permitir que la suspensión se equilibre a temperatura ambiente hasta 30 minutos antes de la administración.

**Administración Subcutánea** - Para tener una suspensión homogénea, se debe re-suspender el contenido de la jeringa inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer rodar la jeringa vigorosamente entre las palmas hasta alcanzar una suspensión uniforme y turbia. La suspensión de VIDAZA se administra subcutáneamente. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas y deben inyectar en 2 sitios separados. Rotar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Se deben administrar las nuevas inyecciones por lo menos a 2,5 cm de un sitio previo y nunca en áreas en donde el sitio esté blando, lastimado, enrojecido o endurecido.

**Estabilidad de la Suspensión:** VIDAZA reconstituido para administración subcutánea con agua para inyectable (WFI) no refrigerada puede almacenarse hasta 1 hora a 25°C (77°F) o durante un período de hasta 8 horas entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). Cuando se reconstituye con agua para inyectables (WFI) refrigerada (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) puede almacenarse durante 22 horas entre (2°C - 8°C, 36°F - 46°F).

**Instrucciones para la Administración Intravenosa** - Reconstituir el número apropiado de viales de VIDAZA para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyecciones. Agitar o hacer rodar vigorosamente el vial hasta que se disuelvan todos los sólidos. La solución resultante contendrá azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser clara. Se debe realizar una inspección visual en el producto de la droga parenteral para detectar partículas de materia y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan. Retirar la cantidad requerida de solución de VIDAZA para

C2

16

Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12158 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A.

6849  
GSP

administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50-100 ml de inyección de 0,9% cloruro de sodio o Ringer lactato.

**Incompatibilidad de la Solución Inyectable:** VIDAZA no es compatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar el índice de degradación de VIDAZA y por ende deben evitarse.

**Administración intravenosa:** La solución de VIDAZA se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total durante un período de 10 a 40 minutos. La administración se debe completar dentro de 1 hora de haber reconstituido el vial de VIDAZA.

**Estabilidad de la solución:** VIDAZA reconstituido para administración intravenosa puede almacenarse a una temperatura de 25°C (77°F), pero se debe completar la administración dentro de la hora de su reconstitución.

### FORMAS DE DOSIFICACION Y POTENCIAS

VIDAZA (azacitidina para inyección) se provee como polvo liofilizado en jeringas de 100 mg de un único (sólo una vez).

#### Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según el área de superficie corporal (ASC) se puede calcular como sigue:

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

En la siguiente tabla, se proporciona sólo como ejemplo la manera de calcular las dosis individuales de azacitidina basándose en un valor promedio de ASC de 1,8 m<sup>2</sup>.

Dosis mg/m <sup>2</sup> (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basándose en el valor de ASC de 1,8 m <sup>2</sup>	Cantidad de frascos requeridos	Volumen total de suspensión reconstituida
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 frascos	5,4 mL
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 frasco	2,7 mL
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 frasco	1,8 mL

### CONTRAINDICACIONES:

**Tumores Hepáticos Malignos Avanzados** - VIDAZA está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

**Hipersensibilidad a la Azacitidina o al Manitol** - VIDAZA está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

**Lactancia** (Ver *Advertencias y Precauciones*).

### INCOMPATIBILIDADES

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

CS

17

Farm. Silvina A. Goss  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Toxicidad Hematológica:**

El tratamiento con VIDAZA está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Especialmente durante los dos primeros ciclos. (Ver Reacciones Adversas). Se deben realizar recuentos completos en sangre según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de dosis. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, se debe reducir o retrasar la dosis para los ciclos subsiguientes sobre la base de los recuentos nadir y la respuesta hematológica (Ver *Dosificación y Administración*) Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen inmediatamente los episodios febriles. También se aconseja a los pacientes y médicos que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia.

**Insuficiencia Hepática Grave Preexistente** – Dado que la azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad hepática. Raramente se ha informado que los pacientes con carga tumoral extensa debido a la enfermedad metastásica hayan experimentado coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina iniciales  $< 30$  g/L. La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (Ver *Contraindicaciones*). La seguridad y efectividad de VIDAZA en pacientes con SMD (Síndrome mielodisplásico) e insuficiencia hepática no se ha estudiado, ya que estos pacientes se excluyeron de los estudios clínicos.

**Insuficiencia Renales** – Raramente se han informado anomalías renales que van desde la creatinina elevada en suero a la falla renal y muerte en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para condiciones no-SDM. Además la acidosis tubular renal, definida como una caída en el bicarbonato sérico a  $< 20$  mEq/L en asociación con una orina alcalina e hipopotasemia (potasio en suero  $< 3$  mEq/L) desarrollada en 5 pacientes con LMC (leucemia mieloide crónica) tratados con azacitidina y etopósido. Si ocurren reducciones inexplicables en el bicarbonato en suero ( $\leq 20$  mEq/L) o aumentos de creatinina en suero, se debe reducir o retrasar la administración. (Ver *Dosificación y Administración*) Se debe advertir a los pacientes que informen la oliguria y anuria al asistente médico inmediatamente.

*Los pacientes con insuficiencia renal se deben monitorear cuidadosamente para detectar toxicidad, ya que la azacitidina y sus metabolitos son primariamente excretados por los riñones. No se ha estudiado la seguridad y efectividad de VIDAZA en pacientes con SMD e insuficiencia renal, ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos (Ver *Dosificación y Administración*)*

**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*)

**Enfermedad cardíaca y pulmonar**

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, enfermedad cardíaca clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de la inclusión al estudio pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001 y AZA-AML-001); por lo tanto, no se ha establecido la seguridad ni eficacia de azacitidina en estos pacientes.

5

6049 961

Los datos recientes provenientes de un ensayo clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de eventos cardíacos con azacitidina (*Ver Reacciones Adversas*). Por lo tanto, es aconsejable tener precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

#### **Fascitis necrotizante**

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

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

**Embarazo - Embarazo categoría D – VIDAZA** puede causar daño al feto cuando se administra a una paciente embarazada. La azacitidina ha causado malformaciones congénitas en animales. Se les debe aconsejar a las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas que eviten el embarazo durante el tratamiento con VIDAZA. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usen VIDAZA. Si se usa esta droga durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, se les debe informar sobre el riesgo potencial al feto. (*Ver Datos Preclínicos de Seguridad*)

**Uso en Hombres** – Se les debe aconsejar a los hombres el no concebir hijos mientras reciben tratamiento con VIDAZA. En estudios con animales, el tratamiento pre-concepción en ratones y ratas macho dio como resultado la pérdida del feto en las parejas hembras (*Ver Datos Preclínicos de Seguridad*)

**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  $\mu\text{M}$  no causa ninguna inhibición de CYP2B6 y CYP2C8. Se desconoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del citocromo P450 (CYP). Estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1.0  $\mu\text{M}$  a 100  $\mu\text{M}$  no inducen CYP 1A2, 2C19 ó 3A4/5.

#### **Lactancia**

No se conoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

#### **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 informado fatiga con el uso de azacitidina. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo u operar máquinas.

Cy

6849  
462

## 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/m<sup>2</sup>.

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 es 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/encefalocelo), 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

## REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de Vidaza se han producido en el 97% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) incluyeron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%), las cuales también fueron informadas en los estudios complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios incluyeron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8%) y 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%)].

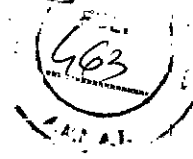
Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de Grado 3-4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de Grado 1-2), o reacciones en el sitio de inyección (77,1%; generalmente de Grado 1-2).

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

Las reacciones adversas graves más frecuentemente (> 10%) observadas provenientes de AZA-AML-001 en la rama de tratamiento con azacitidina incluyen

Cy

20  
Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.



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).

**Listado tabulado de las reacciones adversas**

La Tabla 1 a continuación contiene reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina obtenidas a partir de los principales estudios clínicos en SMD y LMA, y de la vigilancia posterior a la comercialización.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a <1/10); poco frecuentes (> 1/1.000 a <1/100); raras (> 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); 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 1: RsAD informados en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (estudios clínicos y posteriores a la comercialización)**

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*, 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			fascitis necrotizante*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	pancitopenia*, insuficiencia de la médula ósea			
Trastornos del sistema			reacciones de hipersensibilidad		

09



6 8 49

inmunológico						
Trastornos de metabolismo y nutrición	anorexia, disminución del apetito, hipocalcemia	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 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		
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 (en el sitio de inyección)		

CS

22  
 Farm. Silvana A. Gosis  
 M.N. 12151 - M.P. 14606  
 Directora Técnica  
 Laboratorio Varifarma S.A.

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

\* = raramente se han informado casos de muerte

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Reacciones adversas hematológicas*

Las reacciones adversas hematológicas informadas con mayor frecuencia (> 10%) asociadas con el tratamiento con azacitidina incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y por lo general fueron de Grado 3 ó 4.

Existe un mayor riesgo de que estos eventos ocurran durante los 2 primeros ciclos, después de lo cual se producen con menos frecuencia en pacientes con restauración de la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas fueron manejadas mediante el monitoreo de rutina de los recuentos sanguíneos completos y el retraso en la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o el soporte del factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) para la neutropenia y las transfusiones para la anemia o trombocitopenia según sea necesario.

#### *Infecciones*

La mielosupresión puede dar lugar a neutropenia y a un mayor riesgo de infección. Se informaron reacciones adversas graves tales como sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y neumonía en los pacientes que recibieron azacitidina, algunos con desenlace fatal. Las infecciones pueden ser manejadas con el uso de antiinfecciosos + soporte del factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) para la neutropenia.

#### *Hemorragia*

En los pacientes que recibieron azacitidina, se puede producir sangrado. Se han informado reacciones adversas graves tales como hemorragia gastrointestinal y hemorragia intracraneal. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de sangrado, particularmente aquellos con trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

#### *Hipersensibilidad*

Se han informado reacciones de hipersensibilidad grave en los pacientes que recibieron azacitidina. En caso de una reacción tipo anafiláctica, se debe suspender el tratamiento con azacitidina y se debe iniciar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

#### *Reacciones adversas del tejido cutáneo y subcutáneo*

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y subcutáneas se asociaron con el sitio de inyección. Ninguna de estas reacciones adversas llevó a la interrupción de azacitidina, o a la reducción de la dosis de azacitidina en los estudios pivotaes. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron durante los 2 primeros ciclos y tendieron a disminuir con los ciclos posteriores. Las reacciones adversas subcutáneas tales como erupción/inflamación en el sitio de la inyección/prurito, erupción, eritema y lesión cutánea pueden requerir una gestión con medicamentos concomitantes, tales

0849  
466

como antihistamínicos, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estas reacciones cutáneas se deben distinguir de las infecciones del 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. Para la gestión clínica de las reacciones adversas infecciosas, (Ver *Infecciones*)

### Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales informadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con azacitidina incluyen constipación, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas fueron gestionadas sintomáticamente con antieméticos para prevenir las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de heces para la constipación.

### 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 (Ver *Advertencias y Precauciones*). 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.

### Síndrome de Lisis Tumoral

Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento.

Estos pacientes se deben monitorear estrechamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

### 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 (Ver *Advertencias y Precauciones*).

### 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 (Ver *Advertencias y Precauciones*).

### 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).

6849

### 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.

### EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN:

Los siguientes eventos han sido informados en el entorno posterior a la comercialización:

- Enfermedad pulmonar intersticial
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Necrosis en el Sitio de Inyección
- Fascitis Necrotizante
- Dermatitis Neutrofílica Febril Aguda
- Pioderma Gangrenoso

### SOBREDOSIFICACIÓN

Se informó un caso de sobredosis de VIDAZA, durante los estudios clínicos. Un paciente experimentó diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una sola dosis IV de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, casi 4 veces la dosis inicial recomendada. Los eventos se resolvieron sin secuelas y se administró la dosis correcta al día siguiente. En el caso de sobredosis, se debe monitorear al paciente debe con recuentos apropiados de sangre y debe recibir tratamiento paliativo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de VIDAZA.

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

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

### COMO SE PROVEE / ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN

**Cómo se provee** - VIDAZA (azacitidina para inyección) se provee como polvo liofilizado en viales de uso único de 100mg envasados en cajas de 1 vial.

**Almacenaje** - Almacenar los viales sin reconstituir a 25°C (77°F); se permiten movimientos a 15°-30°C (59°-86°F) (Ver Temperatura Ambiente Controlada USP).

**Manipulación y descarte** - Se deben aplicar los procedimientos para la apropiada manipulación y descarte de las drogas anticáncer. Se han publicado varios lineamientos sobre este tema<sup>1-4</sup> No hay un acuerdo general sobre si todos los procedimientos que se recomiendan en los lineamientos son necesarios o apropiados.

*CV*

25

Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A.

6 8 4 9 6 8

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

Recomendaciones para una manipulación segura

Vidaza es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar suspensiones de azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer.

Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, debe lavarse a fondo con agua.

Incompatibilidades

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

Procedimiento de reconstitución

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

1. Deben montarse los siguientes elementos:

- Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles.
- Toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.

2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.

3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.

4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.

5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.

CW

26

Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A.

684969

6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.

7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).

8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a re suspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

#### Conservación del medicamento reconstituido

##### *Para uso inmediato:*

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

##### *Para uso posterior:*

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

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

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

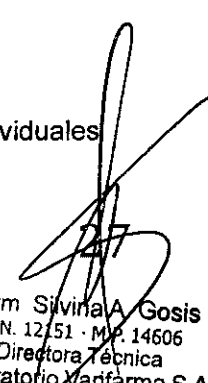
#### Cálculo de una dosis individual

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

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

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 m<sup>2</sup>.

*CY*

  
Farm Silvina A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

6849

570

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

#### Forma de administración

No filtrar la suspensión después de la reconstitución.

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

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

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

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

#### **REFERENCIAS**

1. *Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*. NIOSH Alert 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI; Chapter 2. *Controlling Occupational Exposure to Hazardous*. OSHA, 1999.  
[http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html)
3. *American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs*. Am J Health-Syst Pharm. (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O (eds.) 2005. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (2<sup>nd</sup>. Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 54.168

**Importado y distribuido por:  
Laboratorio Varifarma S.A.**

aw

28

Farm Silvana A. Gosís  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643 AVK) Béccar – Buenos Aires  
Argentina  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

6 8 4 9 421

Elaborado por:  
**Ben Venue Laboratories, Inc.**  
Bedford, OH 44146  
Estados Unidos de Norteamérica

o

**Baxter Oncology GmbH**  
33790 Halle/Westfalen, Alemania

Para:  
**Celgene Corporation**  
Summit, NJ 07901

*MS*

29

*[Signature]*  
Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.