



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

**DISPOSICIÓN Nº 7050**

BUENOS AIRES, 12 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012651-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

5,

↙  
S



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

**DISPOSICIÓN Nº 7050**

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

07

↙  
X



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

DISPOSICIÓN Nº 7050

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ITERBIL y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5  
ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:

7  
8



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

**DISPOSICIÓN Nº 7050**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO Nº \_\_\_\_\_, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada  
en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya  
inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá  
notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o  
importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación  
técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control  
correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por  
cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

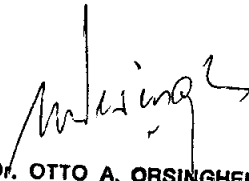
ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades  
Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,  
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,  
conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a  
los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

67

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012651-09-1

DISPOSICIÓN Nº: **7050**

Handwritten mark resembling a stylized 'R' or 'Q' with an arrow pointing upwards.

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7 0 5 0**

Nombre comercial: ITERBIL

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: ITERBIL.

Clasificación ATC: L01BC07.

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO: ANEMIA REFRACTARIA O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS ANILLADOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUCIONES) ANEMIA REFRACTARIA CON

5



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

**7 0 5 0**

EXCESOS DE BLASTOS, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA.

Concentración/es: 100 MG de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 MG.

Excipientes: MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / SUBC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

**7 0 5 0**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

**7050**

*Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012651-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7050, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ITERBIL

Nombre/s genérico/s: AZACITIDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: ITERBIL.

Clasificación ATC: L01BC07.





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

Indicación/es autorizada/s: AZACITIDINA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LOS SIGUIENTES SUBTIPOS DE SINDROME MIELODISPLASICO: ANEMIA REFRACTARIA O ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS ANILLADOS (SI ESTA ACOMPAÑADA DE NEUTROPENIA O TROMBOCITOPENIA O REQUIERE TRANSFUCIONES) ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS, ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESOS DE BLASTOS EN TRANSFORMACION Y LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA.

Concentración/es: 100 MG de AZACITIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZACITIDINA 100 MG.

Excipientes: MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: IV / SUBC

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

07

M



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

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **55893**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **12 NOV 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

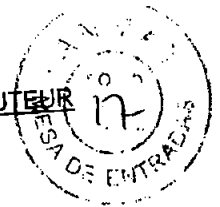
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7050**

  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

AZACITIDINA 100 mg. polvo liofilizado para inyectables

7050

TUTEUR



## PROYECTO DE PROSPECTO

### ITERBIL AZACITIDINA 100 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES

Para administración subcutánea e intravenosa  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

#### COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina.....100,00 mg

Manitol.....100,00 mg

#### DESCRIPCIÓN

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

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC07

#### INDICACIONES

Azacitidina esta indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico: anemia refractaria o anemia refractaria con sideroblastos anillados (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Azacitidina es un nucleósido de pirimidina análogo de la citidina. Se cree que el efecto antineoplásico de la azacitidina se debe a la hipometilación del ADN y a la citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas de la médula ósea. La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede normalizar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerosas, que no responden a los mecanismos normales de control de proliferación. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina.

#### Farmacocinética

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APODERADO

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7050

TUTEUR

AZACITIDINA 100 mg. polvo liofilizado para inyectables

Se estudió la farmacocinética de la azacitidina en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 75 mg/m<sup>2</sup> y de una dosis intravenosa (IV) única de 75 mg/m<sup>2</sup>. La absorción de la azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/mL a la media hora. La biodisponibilidad de la azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la de la azacitidina administrada en forma intravenosa es aproximadamente del 89%, de acuerdo con el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática vs. tiempo. El volumen de distribución promedio seguido de una dosis intravenosa es de 76 ± 26 L. El clearance medio aparente es de 167 ± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41 ± 8 minutos.

Los estudios publicados indican que la vía de eliminación primaria de la azacitidina y sus metabolitos es la excreción urinaria. Luego de la administración IV de azacitidina radioactiva a pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta por heces en un periodo de tres días. La excreción media de la radioactividad en orina luego de la administración subcutánea de <sup>14</sup>C-azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de eliminación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar para las administraciones IV y SC, aproximadamente 4 horas.

### Farmacología Clínica

En un estudio clínico se comparó la seguridad y la eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina más terapia de apoyo, con terapia de apoyo como único tratamiento ("observación") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los síndromes mielodisplásicos (SMD): anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL). En el estudio se incluyeron pacientes con RA y RARS que cumplían con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrado de hematíes; recuento plaquetario ≤ 50,0 x 10<sup>9</sup>/L; necesidad de transfusión de plaquetas; o paciente neutropénico (ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/L) con infecciones que requerían tratamiento con antibióticos. Los pacientes con leucemia mielógena aguda (LMA) no fueron incluidos.

Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m<sup>2</sup> si no se observaban efectos beneficiosos luego de dos ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o se postergó teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observación se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si presentaban aumento en el número de blastos en la médula ósea, disminución de la hemoglobina, aumento en la necesidad de transfusión de concentrado de hematíes, o disminución plaquetaria, o si requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requiriera tratamiento con antibióticos. Para evaluar la eficacia, el criterio primario fue la tasa de respuesta (definida en el Cuadro 1).

La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que algunos de los pacientes incluidos tenía diagnóstico de LMA al inicio del estudio, y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar (TdT) de todos los pacientes aleatorizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

**Cuadro 1. Criterios de Respuesta**

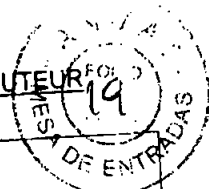
	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMMoL

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.J.A.

CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APODERADOEdgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.J.A.

2



Respuesta Total (RT) duración ≥ 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 ≥ 4 semanas	Médula	Sin requerimientos	Disminución ≥ 50% de blastos. Mejoría en la displasia de la médula
	Sangre periférica	Recuperación ≥ 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 los leucocitos se encontraban elevados al inicio del tratamiento, una reducción ≥ 75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.	

Para el grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2% de todos los pacientes aleatorizados al grupo Azacitidina incluyendo LMA) la tasa de respuesta global (RC + RP) fue de 15,7%, y fue significativamente mayor en comparación con la tasa de respuesta de 0% del grupo de observación. La mayoría de los pacientes que lograron RC o RP tenía 2 ó 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%), y aumento en el número de blastos en la médula ósea o dependían de transfusiones. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Azacitidina presentaron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90% de los pacientes con respuesta al tratamiento presentaron estos cambios hacia el 5° ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 512 y 330 días respectivamente; y 75% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el tratamiento. Todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA.

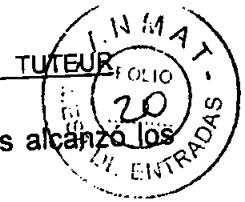
Los pacientes del grupo de observación que se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina (47 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 12,8%.

Otro estudio clínico que incluyó pacientes con diagnóstico de RAEB, RAEB-T, CMMoL o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RT + RP) del 13,9% utilizando criterios similares a los descritos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 810 y 430 días respectivamente, y 80% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el estudio. En otro estudio abierto de grupo único pacientes con RAEB, RAEB-T o LMA y tratados con Azacitidina intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8% una vez más con criterios similares a los descritos anteriormente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y 67% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el estudio. En ambos estudios, todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA. El régimen de administración de Azacitidina en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.

También se observó beneficio en los pacientes que no alcanzaron el criterio para RP o mejor, pero se los considero con "mejoría". Aproximadamente el 24% de los pacientes tratados con Azacitidina experimentaron mejoría, y alrededor de 2/3 de ellos dejaron de depender de transfusiones. En el grupo de observación, sólo un 6% de los pacientes cumplieron los criterios para la mejoría, y ninguno de ellos dejó de depender de

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 Farm. Edgardo Castagna  
 Co-Director Técnico  
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
 CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
 APODERADO



transfusiones. En los tres estudios, aproximadamente el 19% de los pacientes alcanzó los criterios de mejoría con una mediana de duración de 195 días.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Primer ciclo de tratamiento**

La dosis inicial, tanto subcutánea como intravenosa, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

**Ciclos de tratamiento subsiguientes**

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m<sup>2</sup> si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamiento y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 a 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal (Ver **PRECAUCIONES**), y se deberá posponer o reducir la dosis según se describe a continuación si es necesario.

**Ajuste de la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio**

En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento)  $\geq 3,0 \times 10^9/L$ , ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , y plaquetarios  $\geq 75,0 \times 10^9/L$ , se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de los valores nadir para un ciclo determinado.

Recuentos Nadir		%de dosis en el ciclo siguiente
ANC (x 10 <sup>9</sup> L)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> L)	
<0,5	<25,0	50%
0,5 - 1,5	25,0 - 50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

En pacientes con valores leucocitarios  $< 3,0 \times 10^9/L$ , ANC  $< 1,5 \times 10^9/L$ , o plaquetarios  $< 75,0 \times 10^9/L$ , se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con los valores más bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se indica abajo, excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y ANC mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60%	15-30%	<15%
	% Dosis en el ciclo siguiente		

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LÓPEZ DOS MARTIRES  
MODERADO

Fam. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



50-75%	100%	50%	33%
>75%	75%	50%	33%

Si se observan valores bajos, según el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio del ciclo precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea >25% por encima de los valores nadir y en aumento. Si no se observa un aumento >25% hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50% de la dosis programada.

#### Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20 mEq/L, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el BUN o la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver **PRECAUCIONES** y **ADVERTENCIAS**)

#### Administración en pacientes de edad avanzada

Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a la droga puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor propensión a padecer una disminución en la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal (Ver **PRECAUCIONES**).

#### PREPARACIÓN

Azacitidina es una droga citotóxica, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las suspensiones de Azacitidina. Si la Azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lave bien inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas lave bien con agua. Cada frasco ampolla de Azacitidina es de uso único y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada frasco ampolla deberán descartarse adecuadamente.

#### Preparación para administración subcutánea

Azacitidina debe ser reconstituida en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyectable. El diluyente deberá inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar y rodar el frasco con fuerza hasta lograr una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

#### Preparación para administración subcutánea inmediata

Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas. El producto puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero deberá ser administrado dentro del término de 1 hora luego de su reconstitución.

#### Preparación para administración subcutánea retardada

El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. Las dosis superiores a 4 ml deben dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2°C-8°C) hasta 8 horas. Luego de retirarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LÓPEZ DOS MARTIRES  
APODERADO

Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**Administración subcutánea**

Para obtener una suspensión homogénea, se debe suspender nuevamente el contenido de la jeringa, para lo cual se debe invertir la jeringa 2 a 3 veces y hacer rodar vigorosamente entre las palmas durante 30 segundos inmediatamente antes de la administración.

Azacitidina suspensión se administra por vía subcutánea. Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,54 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.

**Estabilidad de la suspensión**

Azacitidina reconstituida para administración subcutánea puede conservarse por hasta 1 hora a 25°C o por hasta 8 horas entre 2°C y 8°C

**Preparación para administración intravenosa**

Reconstituir el número adecuado de frascos ampolla de Azacitidina para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución resultante contendrá azacitidina 10 mg/mL. La solución debe ser clara. Toda especialidad farmacéutica parenteral debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan.

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

**Incompatibilidad de la solución intravenosa**

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

**Administración intravenosa**

Azacitidina solución se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un periodo de 10-40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de Azacitidina

**Estabilidad de la solución**

Azacitidina reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

**CONTRAINDICACIONES**

Azacitidina no está indicada para pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol. Esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **PRECAUCIONES**).

**ADVERTENCIAS**

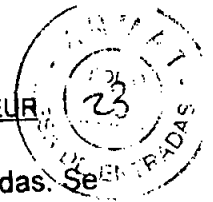
El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad. (Ver **PRECAUCIONES**)

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APODERADO6  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina es teratogénico en animales. Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. (Ver **PRECAUCIONES**)

Dado que Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. (Ver **PRECAUCIONES**). Azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Raramente se han observado anormalidades renales con el uso de Azacitidina. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a  $<20$  mEq/L o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse o suspenderse la dosis según se describe en **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

## PRECAUCIONES

### Análisis de laboratorio

El tratamiento con Azacitidina esta asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores nadir (los valores más bajos) de acuerdo a lo descrito en **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION**.

Deben realizarse exámenes bioquímicos de funcionalidad hepática y creatinina sérica previamente a la iniciación de la terapia.

### Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina causó malformaciones congénitas en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados con Azacitidina en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si se detecta embarazo durante la administración de la droga, se deberá informar a la paciente de potencial daño al feto. Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.

Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. En estudios con animales, en ratones y ratas machos con tratamiento previo a la concepción, se observó un aumento de la pérdida embriofetal en las parejas femeninas. Las parejas mujeres de hombres que reciben Azacitidina no deberían quedar embarazadas.

Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% en la muerte intrauterina de los embriones (aumento en la absorción) luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de  $6 \text{ mg/m}^2$  (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a  $\text{mg/m}^2$ ) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral de los ratones que recibieron azacitidina hasta el día 15 de gestación con dosis de  $3-12 \text{ mg/m}^2$  (aproximadamente el 4%-16% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a  $\text{mg/m}^2$ ).

En ratas, azacitidina fue claramente embriotóxica, cuando se administró IP en los días 4-8 de gestación (post-implante) en una dosis de  $6 \text{ mg/m}^2$  (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a  $\text{mg/m}^2$ ); sin embargo, el tratamiento durante el periodo de preimplante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. La azacitidina provocó múltiples anomalías fetales en ratas luego de una única dosis IP de  $3$  a  $12 \text{ mg/m}^2$  (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a  $\text{mg/m}^2$ ) administrada en los días 9, 10, 11 ó 12 de gestación. En este

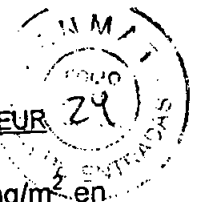
Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APODERADO

7  
Ing. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

AZACITIDINA 100 mg. polvo liofilizado para inyectables



estudio, la azacitidina causó muerte fetal cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m<sup>2</sup> en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por cría se redujo al 9% del grupo control a la dosis máxima en el día 9 de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie equino varo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema, y anomalías costales).

#### Lactancia

Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Dado el potencial tumorigénico mostrado para azacitidina en estudios en animales, y la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

#### Empleo en insuficiencias hepática y renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD o alteración de la función renal o hepática ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

La azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave pre-existente, por lo que se deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con azacitidina, raramente se informó coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/L. La azacitidina esta contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Raramente se observaron alteraciones renales, desde aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Asimismo, se observó acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato sérico a <20 mEq/L en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico <3 mEq/L) en pacientes con LCM tratados con azacitidina y etopósido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a <20 mEq/L o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse o suspenderse la dosis según se describe en la sección **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Empleo en pediatría

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

#### Empleo en geriatría

Del número total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, 62% fueron mayores de 65 años, y 21% fueron mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, no existieron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes mayores de 65 años, en comparación a pacientes más jóvenes. Los datos de supervivencia de pacientes mayores a 65 años fueron consistentes con los resultados de supervivencia generales.

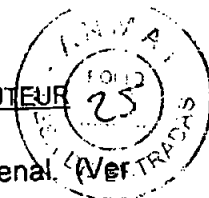
Es sabido que Azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por vía urinaria, y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente. Dado que los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPEZ DOS MARTIRES  
ABODERADO

8  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



función renal disminuida, puede ser útil monitorear en ellos la funcionalidad renal. (Véase **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, y ADVERTENCIAS**).

#### Raza y género

No existieron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia de azacitidina entre pacientes masculinos y femeninos. Más del 90% de los pacientes en ensayos clínicos fueron caucásicos. Por lo tanto, no fue posible la comparación entre pacientes caucásicos y no caucásicos.

#### Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con azacitidina.

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

Se desconoce el potencial de inhibición de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Los estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1,0  $\mu\text{M}$  a 100  $\mu\text{M}$  no induce CYP 1A2, 2C19 6 3A4/5.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Azacitidina fue evaluado en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra a una dosis de 2,2 mg/kg (6,6  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), aproximadamente 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$  administrada por vía intraperitoneal tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforeticular, pulmón, glándula mamaria y piel, en ratones tratados con dosis de Azacitidina IP de 2,0 mg/kg (6,0  $\text{mg}/\text{m}^2$ , aproximadamente 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas tratadas dos veces por semana con dosis de 15 o 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 20-80% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en comparación con el control.

El potencial mutagénico y clastogénico de Azacitidina fue evaluado en sistemas bacterianos *in vitro* con *Salmonella typhimurium* cepas TA100 y varias cepas de trpE8, *Escherichia coli* cepas WP14 Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en el ensayo *in vitro* de mutación de genes en células de linfoma de ratón y células de linfoblasto humano; y en el ensayo de micronúcleo *in vitro* en células L5178Y de linfoma de ratón y células embrión de hámster Syrian. Azacitidina resultó mutagénico en los sistemas celulares bacterianos y de mamíferos. El efecto clastogénico de Azacitidina se demostró por la inducción del micronúcleo en células de ratón L5178Y y células de embrión de hámster Syrian.

La administración a ratones machos de dosis de Azacitidina de 9,9  $\text{mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) diariamente durante los 3 días previos a la copulación con ratones hembras resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas a dosis de 15-30  $\text{mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) resultó en pérdida de peso de los testículos y epididimos, y recuentos espermáticos disminuidos acompañados por tasas de embarazo disminuidas y aumento de la pérdida de los embriones en las parejas hembras. En un estudio relacionado,

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APROBADO

9  
Dr. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



en ratas macho tratadas durante 16 semanas con dosis de 24 mg/m<sup>2</sup>, resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

## REACCIONES ADVERSAS

### Generalidades

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

Reacciones adversas más frecuentes (vía subcutánea o intravenosa): náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, eritema en el sitio de la inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes para la vía intravenosa también incluyeron: petequias, rigores, debilidad e hipopotasemia.

Reacciones adversas que frecuentemente (>2%) requirieron intervención clínica (vía subcutánea o intravenosa):

Interrupción de la dosis: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

Suspensión de la dosis: leucopenia, neutropenia, neutropenia febril.

Reducción de la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

### Reacciones adversas en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente variantes, las tasas de reacciones adversas observadas en los mismos no pueden compararse directamente con tasas de ensayos con otras drogas, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Azacitidina de pacientes en ensayos clínicos. Estos estudios incluyeron pacientes expuestos a 6 ciclos de tratamiento (aproximadamente 6 meses) o más, y pacientes expuestos a más de 12 ciclos de tratamiento (aproximadamente 1 año). Azacitidina fue estudiada principalmente en ensayos controlados con terapia de apoyo y en ensayos no controlados. La población en los estudios de administración subcutánea. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias promedio de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

En otro estudio clínico, se expusieron a Azacitidina pacientes con MDS de alto riesgo (principalmente los subtipos RAEB y RAEB-T). Algunos de estos pacientes se expusieron a 6 o más ciclos, y otros por al menos 12 ciclos. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias de azacitidina de 75 mg/m<sup>2</sup>.

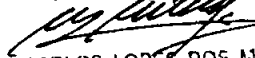
A continuación se presentan los eventos adversos más frecuentes, según sistema u órgano, relacionados o no con la droga, observados en al menos el 5% de los pacientes tratados con Azacitidina en ensayos clínicos. Es importante tener en cuenta que la duración de la exposición fue más prolongada para el grupo tratado con Azacitidina que para el grupo de observación.


**Hematológicos y linfáticos:** Anemia, Anemia agravada, Leucopenia, Neutropenia, Neutropenia febril, Trombocitopenia.

**Gastrointestinales:** Constipación, Diarrea, Disfagia, Distensión abdominal, Heces blandas, Dispepsia, Hemorragia bucal, Sangrado gingival, Náuseas, Vómitos, Estomatitis, Dolor abdominal.

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
CARLOS LÓPEZ DOS MARTIRES  
APODERADO

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

10



**Generales y en el sitio de administración:** Dolor torácico; Hematoma, Dolor, Eritema, Granuloma, Erupción, Induración, Cambios en la pigmentación, Prurito, Edema o reacción en el sitio de la inyección; Malestar, Letargo, Pirexia, Fatiga, Hemorragia post-procedimiento.

**Infecciones:** Nasofaringitis, Neumonía, Infección de las vías aéreas superiores, Infección de las vías urinarias, Rinitis.

**Metabólicos y nutricionales:** Anorexia, Disminución del apetito, Disminución de peso, Hipopotasemia.

**Músculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Artralgias, Dolor en la pared del tórax, Mialgias.

**Sistema nervioso:** Letargo, Cefalea, Mareos.

**Psiquiátricos:** Ansiedad, Insomnio.

**Renales y urinarios:** Hematuria.

**Respiratorios, torácicos, y mediastínicos:** Disnea, Disnea de esfuerzo, Dolor laringofaríngeo.

**Piel y tejido subcutáneo:** Equimosis, Piel seca, Eritema, Erupción, Urticaria, Nódulos cutáneos, Petequias, Prurito.

**Vasculares:** Hematomas, Hipotensión, Hipertensión, Petequias.

En los estudios con administración de Azacitidina subcutánea, las reacciones adversas de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, constipación, y eritema/reacción en el sitio de inyección, tendieron a incrementar su incidencia con dosis mayores de Azacitidina. Los eventos adversos que tendieron a ser más pronunciados durante los primeros 1 ó 2 ciclos de tratamiento SC comparado con ciclos posteriores incluyeron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema/dolor/hematoma/reacción en el sitio de inyección, constipación, petequias, mareos, ansiedad, hipopotasemia, e insomnio. No ocurrieron reacciones adversas que aumentarían su frecuencia con el curso del tratamiento.

En general, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios IV y SC. Los eventos adversos que parecieron estar específicamente asociados con la administración IV incluyeron: reacciones en el sitio de infusión (por ejemplo, eritema o dolor) y reacciones en el sitio de aplicación del catéter (por ejemplo, infección, eritema o hemorragia).

En ensayos clínicos, con administración de Azacitidina tanto SC o IV, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias, con una tasa de frecuencia menor al 5%.

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

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

**Trastornos oculares:** Hemorragia del ojo.

**Trastornos gastrointestinales:** diverticulitis, hemorragias gastrointestinales, melena, abscesos perirectales.

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

**Trastornos hepato biliares:** colecistitis.

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
  
CARLOS LÓPEZ DOS MARTIRES  
ABODERADO

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

AZACITIDINA 100 mg, polvo liofilizado para inyectables



**Trastornos del sistema inmunológico:** shock anafiláctico, hipersensibilidad.

**Infecciones e infestaciones:** abscesos en las extremidades, infecciones bacterianas, celulitis, blastomycosis, infección en el sitio de la inyección, sepsis por Klebsiella, sepsis neutropénica, faringitis por estreptococos, neumonía por Klebsiella, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, infección por estafilococos, toxoplasmosis.

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** deshidratación.

**Trastornos del tejido conjuntivo y del músculo esquelético:** dolor óseo agravado, debilidad muscular, dolor cervical..

**Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos:** leucemia cutis.

**Trastornos del sistema nervioso:** hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragias intracraneales.

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

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** hemoptisis, infiltrados pulmonares, neumonitis, distrés respiratorio.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** pioderma gangrenoso, exantema prurítico, induración de la piel.

**Procedimientos médicos y quirúrgicos:** colecistectomía.

**Trastornos vasculares:** hipotensión ortostática.

En la experiencia post-venta, las reacciones adversas identificadas en reportes espontáneos fueron similares a las reportadas durante los ensayos clínicos con Azacitidina.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Solo se informó un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, casi cuatro veces la dosis inicial recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir terapia de apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con Azacitidina.

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

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

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

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

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

### **PRESENTACIÓN**

Azacitidina (azacitidina inyectable) se presenta como polvo liofilizado en frascos ampolla para un sólo uso de 100 mg en envases de cartón conteniendo 1 frasco ampolla.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Julio/09

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CARLOS LOPEZ DOS MARTIRES  
APROBADO

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12

7050

AZACITIDINA 100 mg. polvo liofilizado para inyectables

TUTEUR



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


**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** - Av. Juan de Garay 842/48 (1153), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

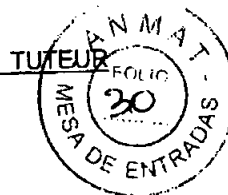
**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta - Farmacéutica

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
CARLOS LOPES DOS MARTIRES  
APODERADO

  
Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**ITERBIL**  
**AZACITIDINA 100 mg**  
Polvo liofilizado para inyectables

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina.....100,00 mg

Manitol.....100,00 mg

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Certificado N°:

Lote N°:


Vto:

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.** - Av. Juan de Garay 842/48 (1153), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta - Farmacéutica

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
  
CARLOS LÓPEZ DOS MARTIRES  
APODERADO

  
H. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.