



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78720461-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-78720461-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZATEVA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, AZACITIDINA 100 mg; aprobado por Certificado N°58.364.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AZATEVA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, AZACITIDINA 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-86223757-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-86223622-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.364 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-78720461-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.09.22 17:40:44 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.22 17:40:47 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO  
AZATEVA  
AZACITIDINA 100 mg  
Inyectable Liofilizado**

**Industria Argentina**

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Uso intravenoso y subcutáneo**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

**Cada frasco ampolla de AZATEVA, contiene:**

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO**

**CÓDIGO ATC: L01BC07**

**INDICACIONES**

AZATEVA está indicada 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).

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.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina

**FARMACODINAMIA**

**Mecanismo de acción**

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

**Población pediátrica**

La información más reciente respecto a estudios clínicos en población pediátrica se resume de la siguiente manera:

Se realizó un estudio clínico de fase 2, internacional, multicéntrico y abierto para evaluar la farmacocinética, la farmacodinamia, la seguridad y la actividad de azacitidina antes de TCMH en pacientes pediátricos con LMMJ (Leucemia

Mielomonocítica Juvenil) o SMD (Síndromes Mielodisplásicos) avanzados de nuevo diagnóstico. El objetivo principal del estudio clínico fue evaluar el efecto de azacitidina sobre la tasa de respuesta el día 28 del ciclo 3.

Los pacientes (SMD, n = 10; LMMJ, n = 18, 3 meses a 15 años; 71% varones) recibieron tratamiento con 75 mg/m<sup>2</sup> de azacitidina por vía intravenosa, diariamente los días 1 a 7 de un ciclo de 28 días durante un mínimo de 3 ciclos y un máximo de 6 ciclos.

La inclusión en el grupo del estudio de SMD se interrumpió después de los 10 pacientes con SMD debido a la falta de eficacia: no se registró ninguna respuesta confirmada en estos 10 pacientes.

En el grupo del estudio de LMMJ, se incluyó a 18 pacientes (13 mutaciones somáticas del *PTPN11*, 3 del *NRAS*, 1 del *KRAS* y 1 diagnóstico clínico de neurofibromatosis de tipo 1 [*NF-1*]). Dieciséis pacientes completaron 3 ciclos de tratamiento y 5 de ellos completaron 6 ciclos. Un total de 11 pacientes con LMMJ presentaron una respuesta clínica el día 28 del ciclo 3, de estos 11 sujetos, 9 sujetos tuvieron una respuesta clínica confirmada (3 sujetos con remisión clínica completa [cCR por sus siglas en inglés] y 6 con remisión clínica parcial [pCR por sus siglas en inglés]). Entre la cohorte de pacientes con LMMJ tratados con azacitidina, 7 (43,8%) pacientes tuvieron una respuesta plaquetaria sostenida (recuentos  $\geq 100 \times 10^9/l$ ) y 7 (43,8%) pacientes necesitaron transfusiones en el momento del TCMH. De 18 pacientes, 17 procedieron al TCMH.

Debido al diseño del estudio (pequeño número de pacientes y diversos factores de confusión), no se puede concluir a partir de este estudio clínico si azacitidina antes del TCMH mejora la sobrevida global en pacientes con LMMJ.

Se realizó también otro estudio clínico de fase 2, multicéntrico y abierto para evaluar la seguridad, la farmacodinamia y la eficacia de azacitidina en comparación con la ausencia de tratamiento antineoplásico en niños y adultos jóvenes con leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída molecular tras una primera remisión.

Siete pacientes (mediana de edad, 6,7 años [intervalo de 2 a 12 años]; 71,4 % varones) recibieron tratamiento con 100 mg/m<sup>2</sup> de azacitidina por vía intravenosa, diariamente los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 3 ciclos.

Cinco pacientes lograron una evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) el día 84, con 4 pacientes en estabilización molecular (n = 3) o mejoría molecular (n = 1) y 1 paciente en recaída clínica. Seis de los 7 pacientes (90 % [IC 95 % = 0,4; 1,0]) tratados con azacitidina se sometieron a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Dado el pequeño tamaño muestral, no es posible determinar la eficacia de azacitidina en la LMA pediátrica.

Ver Reacciones Adversas para consultar la información sobre seguridad.

## FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidina se absorbió rápidamente produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de  $750 \pm 403$  ng/ml a las 0,5 horas después de la administración (el primer punto de extracción de muestras).

La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup>) fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC).

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima ( $C_{\max}$ ) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

**Distribución:** Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de  $76 \pm 26$  l, y el aclaramiento sistémico fue de  $147 \pm 47$  l/h.

**Metabolismo:** A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450

(CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

El metabolismo de azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa.

En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que 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 a 100  $\mu\text{M}$  (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina en concentraciones de hasta 100  $\mu\text{M}$  no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

**Excreción:** Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos.

Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de  $\text{C}^{14}$ -azacitidina, el 85 % y 50 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que <1 % se recuperó en las heces.

**Poblaciones especiales:** No se han estudiado los efectos de la disfunción, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de azacitidina (Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Posología y forma de administración).

**Población pediátrica:** En un estudio clínico realizado por el innovador, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 10 pacientes pediátricos con SMD y 18 con LMMJ el día 7 del ciclo 1. La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con SMD fue de 13,3 (1,9-15) años y 2,1 (0,2-6,9) años para los pacientes con LMMJ.

Tras la administración intravenosa de una dosis de 75  $\text{mg}/\text{m}^2$ , la azacitidina alcanzó rápidamente la  $C_{\text{máx}}$  en un plazo de 0,083 horas en las poblaciones de SMD y LMMJ. Las medias geométricas de  $C_{\text{máx}}$  fueron 1797,5  $\text{ng}/\text{m}$  y 1066,3  $\text{ng}/\text{ml}$ , y las medias geométricas del  $\text{AUC}_{0-\infty}$  fueron 606,9  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 240,2  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , para los pacientes con SMD y LMMJ, respectivamente. La media geométrica del volumen de distribución en los sujetos con SMD y LMMJ fue de 103,9 l y 61,1 l, respectivamente. La exposición plasmática total de azacitidina pareció ser mayor en los sujetos con SMD; sin embargo, se observó una variabilidad interpaciente de moderada a alta para el AUC y la  $C_{\text{máx}}$ .

Las medias geométricas del  $t_{1/2}$  fueron 0,4 horas y 0,3 horas, y las medias geométricas de aclaramiento fueron 166,4 l/h y 148,3 l/h para SMD y LMMJ, respectivamente.

Se combinaron los datos farmacocinéticos del estudio clínico anteriormente mencionado y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 sujetos adultos con SMD a los que se les administraron 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  de azacitidina por vía intravenosa en otro estudio clínico. La  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-t}$  medios de azacitidina fueron similares entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos tras la administración intravenosa (2750  $\text{ng}/\text{ml}$  frente a 2841  $\text{ng}/\text{ml}$  y 1025  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  frente a 882,1  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivamente).

En otro estudio clínico realizado por el innovador, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 6 de los 7 pacientes pediátricos que tuvieron, al menos, una concentración farmacocinética medible posterior a la dosis. La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con LMA fue de 6,7 (2-12) años.

Tras la administración de varias dosis de 100  $\text{mg}/\text{m}^2$ , la media geométrica de la  $C_{\text{máx}}$  y el  $\text{AUC}_{0-\tau}$  en el día 7 del ciclo 1 fue de 1557  $\text{ng}/\text{ml}$  y 899,6  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivamente, y se observó una elevada variabilidad intersujeto (CV% de 201,6 % y 87,8 %, respectivamente). Azacitidina alcanzó rápidamente la  $C_{\text{máx}}$ , con una mediana de

0,090 horas de tiempo tras la administración intravenosa, y descendió con una media geométrica de  $t_{1/2}$  de 0,380 horas. Las medias geométricas del aclaramiento y el volumen de distribución fueron de 127,2 l y 70,2 l, respectivamente.

La exposición farmacocinética (a azacitidina) observada en niños con LMA en recaída molecular tras una primera remisión, fue comparable a la exposición observada en los datos agrupados de 10 niños con SMD y 18 niños con LMMJ, así como con la exposición a azacitidina en adultos con SMD.

*Insuficiencia renal:* La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía subcutánea. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup>, los valores de exposición medios (AUC y C<sub>máx</sub>) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21 %, un 15-27 % y un 41-66 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitorice la toxicidad en estos pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

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

#### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*. Se evaluó el potencial carcinogénico de azacitidina en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra, cuando se administró por vía intraperitoneal, tres veces por semana, durante 52 semanas. En ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal, durante 50 semanas, se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares.

Estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44 % de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocelo), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zambo, 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 no tratadas produjo una disminución de la fecundidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y posnatal posterior. El tratamiento de ratas macho produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de preñez, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas (ver Advertencias y Precauciones).

#### **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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



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 superficie corporal, por día, administrados por vía subcutánea o intravenosa, durante 7 días seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

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

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

#### Análisis de laboratorio

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

#### Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

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

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

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

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

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

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

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

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

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50% con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina

debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es >50%, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤50%, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

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

\*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial – recuento nadir]).

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

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten un deterioro de la función renal, puede ser conveniente vigilar la función renal.

##### *Insuficiencia renal*

Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial. Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) a ≥2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

##### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver Advertencias y Precauciones). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. Azateva está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azacitidina en niños de 0 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones de Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

##### Recomendaciones para una manipulación segura:

Azateva 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 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.

#### Procedimiento de reconstitución

Azateva 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 Azateva; 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 se deben utilizar 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 en el vial. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Cuando se necesite más de 1 vial, deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. En el caso de dosis para las que se necesite más de 1 vial, la dosis se debe dividir en partes iguales, por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa. Debido a la retención en el vial y la aguja, es posible que no se pueda extraer toda la suspensión del vial.
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. 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. Para resuspender, 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.

### Forma de administración

Azateva 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. Después de la reconstitución, no se debe filtrar la suspensión.

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.

### 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>.

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 reconstituida requerida
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

### Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituida para administración subcutánea, AZATEVA se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C.

### Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir el número de viales adecuados de AZATEVA para alcanzar la dosis deseada.

Reconstituir cada vial con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Agitar el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser límpida. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Extraer la cantidad requerida de solución de, AZATEVA para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

### Incompatibilidad de la solución intravenosa:

AZATEVA es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespán, o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar la tasa de degradación de AZATEVA y por lo tanto deben evitarse.

### Administración intravenosa:

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

### Estabilidad de la solución:

AZATEVA reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

## **CONTRAINDICACIONES**

Azacitidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

Está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Advertencias y Precauciones)

Lactancia.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Toxicidad hematológica**

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver Reacciones Adversas). Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica (ver Posología y forma de administración). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Insuficiencia renal**

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

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

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre los sujetos con la función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver Posología y forma de administración).

### **Análisis de laboratorio**

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

### **Cardiopatía y enfermedad pulmonar**

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes de registro (AZA PH GL 2003 CL 001 y AZA-AML-001); por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de azacitidina en estos pacientes. Los datos recientes de un estudio clínico en pacientes con antecedentes conocidos de

enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiacos con azacitidina (ver Reacciones Adversas). Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

#### Fascitis necrosante

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

#### Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

### **INTERACCIÓN MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

El metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST), por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.

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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

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

#### **Embarazo**

No hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Características farmacológicas - Datos Preclínicos de Seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

#### **Lactancia**

Se desconoce si azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

#### Fertilidad

No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver Características farmacológicas - Datos Preclínicos de Seguridad). Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides.

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5%), reacciones de hipersensibilidad (0,25%) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5%], hemorragia gastrointestinal [0,8%] y hemorragia intracraneal [0,5%]).

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

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina obtenidas de los estudios clínicos y la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen como: *Muy Común* ( $\geq 1/10$ ); *Común* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *Poco Común* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); *Raras* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); *Muy Raras* ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Muy común</b>	<b>Común</b>	<b>Poco común</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconocidas</b>
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica) Nasofaringitis	Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica), Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple. infección cutánea.			Fascitis necrosante*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia*.			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacciones de hipersensibilidad		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
<b>Trastornos</b>	insomnio	Estado de confusión,			



Clasificación de órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común	Raras	Desconocidas
<b>psiquiátricos</b>		ansiedad.			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
<b>Trastornos oculares</b>		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Derrame pericárdico	Pericarditis		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión*, hipotensión, hipotensión ortostática, hematoma			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea Epistaxis	Derrame pleural, Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad intersticial pulmonar	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	Dermatitis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso		
<b>Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, Mialgia.			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.	Acidosis tubular renal		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga, pirexia, dolor torácico, eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección (inespecífica)	Magulladuras, hematomas, induraciones, exantemas, prurito, inflamación, decoloración, nódulos y hemorragia (en el sitio de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter.		Necrosis en el sitio de la inyección	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del peso				

\*=rara vez se han notificado casos mortales.

#### Reacciones adversas hematológicas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ), asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen anemia

trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlan mediante la vigilancia rutinaria de hemogramas completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento de colonias (por ej. G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

**Infecciones:**

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

**Hemorragias:**

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

**Hipersensibilidad:**

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

**Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo:**

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden requerir el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas, ver Infecciones.

**Reacciones adversas gastrointestinales:**

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas fueron manejadas sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos y laxantes y/o ablandadores fecales para el estreñimiento.

**Reacciones adversas renales:**

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

**Reacciones adversas hepáticas:**

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

### *Acontecimientos cardíacos*

Los datos de un estudio clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento de los acontecimientos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina (ver Advertencias y Precauciones).

### *Pacientes de edad avanzada*

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes  $\geq 85$  años.

### *Población pediátrica*

En un estudio clínico realizado por el innovador, 28 pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 18 años de edad) recibieron tratamiento con azacitidina para SMD (n = 10) o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (n = 18).

Los 28 pacientes experimentaron, al menos, 1 acontecimiento adverso y 17 (60,7%) experimentaron, al menos, 1 acontecimiento relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia en la población pediátrica global fueron pirexia, acontecimientos hematológicos, incluyendo anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, y acontecimientos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y vómitos.

Tres (3) sujetos experimentaron un acontecimiento con el tratamiento que llevaron a la suspensión del tratamiento con el fármaco (pirexia, progresión de la enfermedad y dolor abdominal).

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

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

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento, ya que permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También pueden comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

### **SOBREDOSIS**

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada.

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para sobredosificación con Azacitidina.



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:  
Hospital Ricardo Gutierrez: (011) 4962.6666/2247  
Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **CONSERVACION**

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

### **PRESENTACIONES**

**AZATEVA: Azacitidina 100 mg Polvo Liofilizado:** Estuche conteniendo 1, 5 y 10 frascos ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
DE LA NACION  
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 58364  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.  
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión:

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis  
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina  
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78720461- IVAX - Prospectos - Certificado N58.364

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.14 09:33:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.14 09:33:19 -03:00





## **PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **AZATEVA**

#### **AZACITIDINA 100 mg**

#### **Inyectable Liofilizado – Uso intravenoso y subcutáneo**

**Lea este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si surgen preguntas, consulte a su médico.
- **Este medicamento fue prescrito para usted exclusivamente. No entregue este medicamento a otros. Esto puede dañarlos, incluso si los signos de enfermedad son iguales a los suyos.**
- Si alguno de los efectos indeseables se torna importante, o si Ud. nota cualquier efecto secundario que no está listado en este prospecto, por favor **INFORME A SU MÉDICO.**

#### **¿Qué contiene este prospecto?**

- 1- Qué es AZATEVA y para qué se usa
- 2- Qué necesita saber antes de tomar AZATEVA
- 3- Cómo usar AZATEVA
- 4- Posibles efectos adversos.
- 5- Cómo almacenar AZATEVA
- 6- Contenido del envase y otra información.

#### **1- ¿Qué es AZATEVA y para qué se usa?**

##### *¿Qué es AZATEVA?*

AZATEVA es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antimetabolitos”. AZATEVA contiene el principio activo “azacitidina”.

##### *¿Para qué se usa AZATEVA?*

AZATEVA 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.

##### *¿Cómo actúa AZATEVA?*

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



sanguíneas sanas en la médula ósea que causan los trastornos mielodisplásicos, y que matan las células cancerosas en la leucemia.

Consulte a médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa *AZATEVA* o por qué se le ha recetado este medicamento.

## 2- ¿Qué necesita saber antes de tomar *AZATEVA*?

### No use *AZATEVA*

- Si es alérgico a azacitidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece cáncer avanzado del hígado.
- Durante el periodo de lactancia.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar *AZATEVA* en los siguientes casos:

- Si tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Si tiene una enfermedad de los riñones.
- Si tiene una enfermedad del hígado.
- Si alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o tiene antecedentes de enfermedad pulmonar

### Análisis de sangre

Antes de empezar el tratamiento con *AZATEVA* y al inicio de cada periodo de tratamiento (llamado "ciclo") le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de *AZATEVA* en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Uso de *AZATEVA* con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto se debe a que *AZATEVA* puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que *AZATEVA* actúa.

### Embarazo

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

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento.

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

### Lactancia

*AZATEVA* no debe utilizarse durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna.

## Fertilidad

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

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

## Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta efectos adversos, tales como cansancio.

## 3. ¿Cómo usar AZATEVA?

Antes de administrarle AZATEVA, su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento.

- La dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Su médico decidirá su dosis de este medicamento dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.
- AZATEVA 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 este medicamento 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 medicamento, pregunte a su médico.

## 4-Posibles efectos adversos

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

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

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

Otros efectos adversos incluyen:

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

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

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

- Sangrado en el interior de la cabeza.
- 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, moretón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picazón y cambios en el color de la piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.
- Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad para respirar cuando se mueve.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar.
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Capa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y, a veces, el paladar, las encías y las amígdalas (infección por hongos en la boca).
- Desmayo.
- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática) que produce mareos al ponerse de pie o sentarse.
- Sueño, modorra (somnolencia).
- Sangrado debido a la vía de un catéter.
- Una enfermedad que afecta al intestino que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Escalofríos.



- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picazón (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

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

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas dolorosas, grandes y abultadas, de color ciruela en la piel y fiebre.
- Úlceras dolorosas en la piel (pioderma gangrenoso).
- Inflamación del revestimiento que rodea el corazón (pericarditis).

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

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

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

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

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimentás cualquier posible efecto adverso, ya sea que aparezca o no en el prospecto, consultá a tu médico.

Te alentamos a comunicar las reacciones adversas al laboratorio IVAX Argentina S.A., miembro del Grupo Teva, a través del 0800-666-3342 o de [Safety.Argentina@teva.com.ar](mailto:Safety.Argentina@teva.com.ar). También, podés comunicarte con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia llamando al (+54-11) 4340-0866 o ingresando a <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

**5- ¿Cómo almacenar AZATEVA?**

- Conserve este medicamento fuera del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de su fecha de vencimiento, la cual se encuentra indicada en la etiqueta del frasco ampolla y en el estuche. La fecha de vencimiento refiere al último día de ese mes.
- No usar este medicamento si observa algún daño en el envase.
- No arroje el medicamento a las cañerías (inodoro) o en los residuos domiciliarios.
- Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.



- Una vez reconstituida para administración subcutánea, AZATEVA se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C.
- AZATEVA reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.
- La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes.

#### **6-Contenido del envase y otra información**

##### **¿Qué contiene AZATEVA?**

AZATEVA Inyectable liofilizado contiene:

- La sustancia activa es azacitidina. Cada frasco ampolla contiene 100mg de azacitidina.
- El otro ingrediente es manitol.

**Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.**

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.364

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha última revisión:

[LOGO]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-78720461- IVAX - inf. pacientes - Certificado N58.364

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.14 09:33:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.14 09:33:06 -03:00