



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

Disposición

Número: DI-2024-5760-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2024

Referencia: 1-0047-2001-000878-23-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000878-23-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS VENT 3 SRL en representación de AQVIDA GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

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 ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL 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 AZYTEV y nombre/s genérico/s AZACITIDINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS VENT 3 SRL, representante del laboratorio AQUIDA GMBH.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 06/02/2024 15:08:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 24/04/2024 08:55:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/02/2024 15:08:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/02/2024 15:08:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 06/02/2024 15:08:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 06/02/2024 15:08:42 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- 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 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000878-23-3

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.01 19:59:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**AZYTEV
AZACITIDINA 100 MG
Polvo para suspensión inyectable**

Industria Coreana

Venta bajo receta archivada

Fórmula: Cada vial contiene 100 mg de azacitidina. Excipientes: Manitol.
Después de la reconstitución, cada mL de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.

Posología y modo de administración: Para un solo uso. Agite la suspensión fuertemente antes de la administración. Ver prospecto adjunto.

Vía administración: subcutáneo

Contenido: 1 vial

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°xx.xxx

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: Laboratorio Vent 3 S.R.L
Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Elaborado en: Samyang Holdings Corporation, 79 Sinildong-ro Daedeok-gu, 34324
Daejeon, República de Corea

Acondicionado en: AqVida GmbH Werkstr. 21, 23942 Dassow, Alemani



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**AZYTEV
AZACITIDINA 150 MG
Polvo para suspensión inyectable**

Industria Coreana

Venta bajo receta archivada

Fórmula: Cada vial contiene 150 mg de azacitidina. Excipientes: Manitol.
Después de la reconstitución, cada mL de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.

Posología y modo de administración: Para un solo uso. Agite la suspensión fuertemente antes de la administración. Ver prospecto adjunto.

Vía administración: subcutáneo

Contenido: 1 vial

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°xx.xxx

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: Laboratorio Vent 3 S.R.L
Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Elaborado en: Samyang Holdings Corporation, 79 Sinildong-ro Daedeok-gu, 34324
Daejeon, República de Corea

Acondicionado en: AqVida GmbH Werkstr. 21, 23942 Dassow, Alemani



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

INFORMACION PARA EL PACIENTE

AZYTEV
AZACITIDINA 100 MG & 150 MG
Polvo para suspensión inyectable
Vía subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Coreana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Que contiene este prospecto

1. ¿Qué es **Azytev** y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de que le administren **Azytev**?
3. ¿Modo de empleo de **Azytev**
4. ¿Posibles efectos adversos?
5. ¿Cómo conservar **Azytev**?
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es Azytev para que se utiliza

¿Qué es Azytev?

Azacitidina es un agente anticancerígeno y pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antimetabolitos”. Azytev contiene el principio activo “azacitidina”.

¿Para qué se utiliza Azytev?

Azytev se utiliza en adultos que no pueden recibir un trasplante de células madre para los tratamientos de:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto 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 sanguíneas.

¿Cómo actúa Azytev?

Azytev impide el crecimiento de las células cancerosas. La azacitidina se incorpora al material genético de las células (ácido ribonucleico [ARN] y al ácido desoxirribonucleico [ADN]). Posiblemente altere la forma en que las células activan o desactivan los genes al interferir en la producción de nuevo ARN y ADN. Se estima 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 matan las células cancerosas en la leucemia. Consulte a médico si tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Azytev o el motivo por el cual se le ha recetado este medicamento.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Azytev

No utilice Azytev

- si es alérgico a la azacitidina o a alguno de los componentes de este medicamento.
- si padece cáncer avanzado de hígado
- durante el período de lactancia

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **Azytev**:

- si se redujo su recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos;
- si padece una enfermedad renal;
- si padece una enfermedad hepática;
- si padeció alguna vez ha tenido una enfermedad cardíaca o un infarto de miocardio, o si tiene antecedentes de enfermedad pulmonar.

Azytev puede provocar una reacción inmune severa denominada “síndrome de diferenciación”.

Análisis de sangre.

Le harán análisis de sangre antes de empezar el tratamiento con Azytev y al inicio de cada período de tratamiento (llamado “ciclo”). El objetivo es comprobar si posee suficiente cantidad de células sanguíneas y si su hígado y riñones funcionan correctamente.

Niños y adolescentes.

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

Otros medicamentos y Azytev

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Azytev puede influir en el efecto de otros medicamentos. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a Azacitidina.

Embarazo, lactancia y fertilidad.

Embarazo.

No debe usar Azytev durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé. Si es mujer y puede quedar embarazada deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Azytev durante 6 meses luego de la finalización del tratamiento con Azytev Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento.

Si está embarazada o en período de lactancia, estima que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia.

Azytevno debe utilizarse durante la lactancia. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna.

Fertilidad.

Los hombres no deben concebir un hijo durante el tratamiento con Azytev. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Azytev y durante 3 meses luego de la finalización del tratamiento con Azytev.

-Consulte a su médico si desea preservar sus espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Modo de empleo de Azytev

Instrucciones de uso

Al comienzo de cada ciclo de tratamiento con Azytev su médico le administrará otro medicamento para evitar náuseas y vómitos.

Se recomienda una dosis de 75 mg por cada m² de superficie corporal. Su médico determinará cual es la dosis apropiada según su estado general, su peso y altura. Su médico controlará el progreso de su enfermedad y modificará la dosis, en el caso de que sea necesario.

Azytev se administra todos los días durante una semana, seguido de un período de reposo de 3 semanas. Este “ciclo de tratamiento” se repetirá cada 4 semanas. Por lo general se realizan 6 ciclos de tratamiento. Un médico o enfermero le administrará este medicamento en forma inyectable debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo encima del codo. Consulte a su médico si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION. CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.**

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento también puede tener efectos adversos, aunque no los sufran todos los pacientes.

Consulte a un médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y mayor propensión a hematomas.** Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y potencialmente mortales.
- **Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, micción reducida, 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 potencialmente mortales.
- **Fiebre.** Podría deberse a una infección debida al recuento bajo de leucocitos, lo cual puede ser potencialmente mortal.
- **Dolor torácico o dificultad para respirar, que puede estar acompañado de fiebre.** El origen puede ser una infección pulmonar 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 endocráneo. Estos pueden ser síntomas de baja cantidad de plaquetas en sangre.
- **Dificultad respiratoria, hinchazón de los labios, picazón o erupción cutánea.** Se puede deber a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Otros efectos secundarios incluyen:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Menor cantidad de glóbulos rojos (anemia). Se puede sentir cansado y estar pálido.
- Menor cantidad de glóbulos blancos. Puede estar acompañado de fiebre. Por ese motivo es más propenso a las infecciones.
- Recuento bajo de plaquetas en sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moretones.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos.
- Neumonía.
- Dolor en el pecho, dificultad respiratoria.
- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.

- Pérdida del apetito.
- Dolores articulares.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas debajo de la piel.
- Dolor estomacal.
- Picazón.
- Fiebre.
- Inflamación nasal y dolor de 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 sangre.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Hemorragia cerebral.
- Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Se puede deber a recuentos de leucocitos bajos.
- Insuficiencia de médula ósea. Puede provocar la disminución de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas.
- Un tipo de anemia en el cual disminuyen los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas.
- Infección urinaria.
- Una infección viral que provoca ampollas febriles de tipo herpes.
- Sangrado de las encías, sangrado en el estómago o en el intestino, sangrado en la zona perianal (hemorroides sangrantes), sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o en la piel (hematoma).
- Sangre en la orina
- Úlceras en la boca o la lengua.
- Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Pueden ser hinchazones, nódulos duros, moretones, sangrado en 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.
- Infección o secreción nasal abundante o senos paranasales inflamados (sinusitis).
- Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Dificultad respiratoria durante el movimiento.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Somnolencia (letargo).
- Sensación de malestar general
- Ansiedad.
- Sensación de confusión.
- Pérdida de pelo.
- Insuficiencia renal.
- Deshidratación.
- Placa blanca que cubre la lengua, el interior de las mejillas y a veces el paladar, las encías y las amígdalas (candidiasis oral).
- Desmayo.

- Disminución de la tensión arterial al ponerse de pie (hipotensión ortostática), que produce mareos al ponerse de pie o sentarse.
- Sueño, modorra (somnia). (somnolencia).
- Sangrado debido a un catéter.
- Una enfermedad intestinal que puede producir fiebre, vómitos y dolor de estómago (diverticulitis). Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Escalofríos.
- Espasmos musculares.
- Urticaria con ronchas pruriginosas en la piel.
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).
- Temblores.
- Insuficiencia hepática.
- Manchas violáceas dolorosas, grandes y elevadas en la piel y fiebre.
- Úlceras dolorosas en la piel (poderma gangrenoso).
- Inflamación del tejido circundante al corazón (pericarditis).

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Tos seca
- Hinchazón indolora 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 a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones aparecen como consecuencia del producto de las células tumorales que mueren. Pueden incluir: cambios en la composición sanguínea, aumento en el nivel de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio, los cuales, a su vez 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 cual puede ser potencialmente mortal (fascitis necrosante).
- Reacción inmune severa (síndrome de diferenciación). Puede provocar fiebre, tos, dificultad respiratoria, erupción cutánea, disminución de la orina, presión arterial baja (hipotensión), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento de peso rápido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto o reporte de evento adverso, puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorios Vent3 3513737548 / 3513736148 o vía mail a atencionalcliente@vent3.com.ar y/o farmacovigilancia.vent3@gmail.com.

"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".

5. Como conservar Azytev

Conserve este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Su médico es responsable de la conservación de Azytev. También son responsables de la preparación y eliminación correctas del medicamento Azytev no utilizado.

Los viales cerrados de este medicamento no requieren condiciones especiales de conservación.

Después de la reconstitución.

Se comprobó la estabilidad física y química del medicamento reconstituido durante 45 minutos a 25 °C y durante 8 horas de 2 °C a 8 °C durante la reconstitución de azacitidina con agua no refrigerada para preparaciones inyectables.

Se puede extender la estabilidad del medicamento reconstituido mediante la reconstitución con agua refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) para preparaciones inyectables. Se comprobó la estabilidad física y química del medicamento reconstituido durante 32 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante la reconstitución de azacitidina con agua refrigerada (de 2 °C a 8 °C) para preparaciones inyectables.

Se debe utilizar el medicamento reconstituido de inmediato desde el punto de vista microbiológico. En el caso de que no se lo utilice de inmediato, quien administre el medicamento será responsable del tiempo y de las condiciones de conservación hasta la administración del medicamento reconstituido con agua no refrigerada para preparaciones inyectables, que no debe exceder 8 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o bien 32 horas durante la reconstitución con agua refrigerada (2 °C a 8 °C) para preparaciones inyectables.

Se debe dejar reposar la suspensión antes de su administración hasta 30 minutos, para que pueda alcanzar la temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Se deberá descartar si se observan partículas grandes en la suspensión.

6. Contenido del envase y otra información

Que contiene Azytev

- El principio activo es azacitidina.
- Un vial con la suspensión reconstituida contiene 25 mg/mL de azacitidina.
- Un vial contiene 100 o 150 mg de azacitidina.
- El otro componente es manitol.

Aspecto de Azytev y contenido del envase

Azytev es un polvo blanco para preparar la suspensión inyectable y se entrega en un vial de vidrio.

Vial de vidrio de tipo I, incoloro, con un tapón elastomérico de clorobutilo revestido ETFE + sello de aluminio y tapa de polipropileno flip off (de color blanco para la presentación de 100 mg y naranja para la presentación de 150 mg).

Tamaño de los envases:

1 vial con 100 mg de azacitidina.

1 vial con 150 mg de azacitidina.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales de la salud.

Recomendaciones para una manipulación segura

Azytev es un medicamento citotóxico. Por ese motivo se deben adoptar los recaudos necesarios al manipular y preparar suspensiones de azacitidina, tal como se aplican en otros compuestos potencialmente tóxicos. Se deben aplicar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación correcta de medicamentos contra el cáncer

En el caso de que la azacitidina reconstituida entre en contacto con la piel, se deberá lavar muy bien la zona con agua y jabón de inmediato. Si entra en contacto con membranas mucosas, se las deberá enjuagar profundamente con agua.

Las mujeres embarazadas no deben manipular este medicamento.

Incompatibilidades.

No se debe mezclar este medicamento con otros, excepto aquellos que se mencionan más adelante (ver “procedimiento de reconstitución”).

Procedimiento de reconstitución.

Se debe reconstituir la azacitidina con agua para preparaciones inyectables. El período de validez del medicamento reconstituido se puede extender si se lo reconstituye con agua refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) para preparaciones inyectables. A continuación, se facilita información sobre la conservación del medicamento reconstituido.

1. Se deben desplegar los siguientes elementos:

Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles; toallitas humedecidas en alcohol; jeringas para inyección con agujas.

2. Se debe introducir la cantidad de agua apropiada para preparaciones inyectables en la jeringa y asegurarse de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.

Vial con	Cantidad de agua para preparaciones inyectables	Concentración final
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Se debe introducir la aguja de la jeringa que contiene el agua para preparaciones inyectables a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta el agua para preparaciones inyectables dentro del vial.

4. Agitar el vial fuertemente luego de haber extraído la jeringa y la aguja hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina. El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. Se debe desechar la suspensión 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. Se debe limpiar el tapón de goma e introducir una jeringa nueva con una aguja en el vial. A continuación, se debe invertir el vial y asegurarse que la punta de la aguja se encuentre debajo del nivel del líquido. Luego deberá tirar el émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento que sea necesaria para la dosis correcta y extraer el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraer la jeringa con la aguja del vial y descartar la aguja.

6. Seguidamente deberá colocar una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) y ajustarla firmemente en la jeringa. No se debe purgar la aguja antes de la inyección, con el objetivo de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.

7. Debe repetir todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión cuando necesite más de 1 vial. Debido a que una parte de la dosis queda retenida en el vial y la aguja, quizás no sea posible extraer toda la suspensión del vial.

El contenido de la jeringa de dosificación se debe resuspender inmediatamente antes de la administración. Antes de administrar la suspensión reconstituida, deberá reposar en la jeringa durante hasta 30 minutos a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C. Para resuspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Se debe desechar la suspensión si contiene partículas grandes o aglomerados.

Después de la reconstitución.

En la reconstitución de la azacitidina con agua no refrigerada para preparaciones inyectables se comprobó la estabilidad química y física del medicamento reconstituido durante 45 minutos a 25 °C y durante 8 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

El período de validez del medicamento reconstituido se puede extender mediante la reconstitución con agua refrigerada para preparaciones inyectables (de 2 °C a 8 °C). Se demostró la estabilidad química y física del medicamento reconstituido a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante 32 horas cuando se reconstituye la azacitidina con agua refrigerada para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C).

Desde el punto de vista microbiológico se debe utilizar el producto reconstituido de inmediato. Si el usuario no lo utiliza de inmediato será responsable del tiempo y de las condiciones de conservación en uso antes de su administración. No deberán exceder 8 horas, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C cuando se reconstituye con agua no refrigerada para preparaciones inyectables, o bien 32 horas cuando se reconstituye con agua refrigerada para preparaciones inyectables (entre 2 °C y 8 °C). Se debe dejar reposar la suspensión antes de su administración hasta 30 minutos, para que pueda alcanzar la temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Si transcurrieron más de 30 minutos se deberá desechar la suspensión de la manera adecuada y preparar una nueva dosis.

Cálculo de una dosis individual.

La dosis total se puede calcular de la siguiente manera según la superficie corporal (SC):

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

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

Dosis, mg/m ² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m ²	Número de viales necesarios		Volumen total de suspensión reconstituida requerida
		Vial de 100 mg	Vial de 150 mg	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viales	1 vial	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 vial	1 vial	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 vial	1 vial	1,8 ml

Forma de administración.

No filtrar la suspensión después de la reconstitución.

Se debe inyectar azacitidina reconstituida por la vía subcutánea en el brazo, muslo o abdomen, mediante una jeringa con una aguja de calibre 25, en un ángulo de 45 a 90°.

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

Se deben rotar los lugares de la inyección. Las inyecciones nuevas se deben administrar como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales con los cuales haya estado en contacto se realizará de acuerdo con la normativa nacional.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N°

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**
 Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
 Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
 Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Elaborado en: Samyang Holdings Corporation, 79 Sinildong-ro Daedeok-gu, 34324 Daejeon, República de Corea

Azytev -Azacitidina 100 mg & 150 mg - polvo para suspensión inyectable



Acondicionado en: AqVida GmbH Werkstr. 21, 23942 Dassow, Alemania

Fecha de última revisión: Agosto de 2022 (pal-de-azacitidin-7004211-2022-08-08).



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO

AZYTEV AZACITIDINA 100 MG & 150 MG Polvo para suspensión inyectable Vía subcutánea

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Coreana

FÓRMULA

Vial de 100 mg:

Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina. Excipientes: Manitol.

Después de la reconstitución, cada mL de la suspensión contiene 25 mg de Azacitidina.

Vial de 150 mg:

Cada vial contiene 150 mg de Azacitidina. Excipientes: Manitol.

Después de la reconstitución, cada mL de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina.

Código ATC: L01BC07.

INDICACIONES

Azacitidina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos, que no son aptos para el trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) y que padecen una de las siguientes enfermedades:

- síndrome mielodisplásico (SMD) con nivel de riesgo intermedio grado 2 y alto riesgo, según el sistema internacional de puntaje del pronóstico (IPSS);
- leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 al 29 % de blastos medulares sin trastornos 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/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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. Se pueden atribuir los efectos citotóxicos de azacitidina 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 al ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a la azacitidina. La incorporación de azacitidina al ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo cual genera la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, de la diferenciación y la muerte, puede producir la reexpresión de genes y el restablecimiento de las funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la

hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina en los resultados clínicos.

Farmacocinética

Absorción

La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m²; se generaron concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas luego de la administración (primera toma de muestras). La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en comparación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m²) fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC)

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución

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

Biotransformación

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).

La azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. La formación de metabolitos fue independiente del NADPH en fracciones S9 del hígado humano, lo cual implica que el metabolismo de la azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que la Azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5 en concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente). En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), la azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable que la azacitidina induzca o inhiba el CYP enzimáticamente en concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t^{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por la vía subcutánea. La azacitidina no se acumula con la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración de ¹⁴C azacitidina por las vías intravenosa y subcutánea se recuperó el 85 % y 50 % de la radioactividad administrada en la orina respectivamente, mientras que < 1 % se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

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

Pacientes pediátricos

En el estudio AZA-JMML-001 se realizó el análisis farmacocinético en 10 pacientes pediátricos con SMD y 18 con LMMJ el día 7 del ciclo 1. La edad promedio (variación) de los pacientes con SMD fue de 13,3 (1,9- 15) años y 2,1 (0,2-6,9) años en los pacientes con LMMJ.

La azacitidina alcanzó rápidamente la $C_{m\acute{a}x}$ en un plazo de 0,083 horas en las poblaciones de SMD y LMMJ luego de la administración intravenosa de una dosis de 75 mg/m². Las medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ fueron 1797,5 ng/ml y 1066,3 ng/ml y las medias geométricas del AUC_{0-∞} fueron 606,9 ng·h/ml y 240,2 ng·h/ml en los pacientes con SMD y LMMJ respectivamente. La media geométrica del volumen de distribución en los pacientes con SMD y LMMJ fue de 103,9 l y 61,1 l respectivamente. La exposición plasmática total de azacitidina pareció ser superior en los pacientes con SMD; sin embargo, se observó una variabilidad interpaciente entre moderada y alta en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$.

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 en SMD y LMMJ, respectivamente.

Se combinaron los datos farmacocinéticos del estudio AZA-JMML-001 y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 pacientes adultos con SMD, quienes recibieron 75 mg/m² de azacitidina por vía intravenosa en el estudio AZA-2002-BA-002. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-t} medios de azacitidina fueron similares entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos luego de la administración intravenosa (2750 ng/ml, comparado con 2841 ng/ml, y 1025 ng·h/ml, comparado con 882,1 ng·h/ml, respectivamente).

En el estudio AZA-AML-004, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 6 de los 7 pacientes pediátricos que tuvieron, al menos, una concentración farmacocinética que se pudo medir luego de la dosis. La edad promedio (variación) de los pacientes con LMA fue de 6,7 (2-12) años.

Después de la administración de varias dosis de 100 mg/m², la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-iau} en el día 7 del ciclo 1 fueron 1557 ng/ml y 899,6 ng·h/ml, respectivamente; se observó una elevada variabilidad interpaciente (CV de 201,6 % y 87,8 %, respectivamente). La azacitidina alcanzó rápidamente la $C_{m\acute{a}x}$, con una mediana de 0,090 horas después de la administración intravenosa y descendió con una media geométrica de t_{1/2} de 0,380 horas. Las medias geométricas del aclaramiento y del volumen de distribución fueron de 127,2 l y 70,2 l, respectivamente.

La exposición farmacocinética (a la azacitidina) observada en niños con LMA en recaída molecular después de RC1 fue comparable a la exposición observada en los datos agrupados de 10 niños con SMD y 18 niños con LMMJ, así como a la exposición a la azacitidina en adultos con SMD.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina luego de administraciones únicas y múltiples por la vía subcutánea. Después de la administración de una dosis única de 75 mg/m² por la vía subcutánea los valores de exposición medios (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron 11-21 %, 15-27 % y 41-66 % respectivamente, en comparación con los pacientes con funcionamiento renal normal. Sin embargo, la exposición se ubicaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado en los pacientes con funcionamiento renal normal. Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial, siempre y cuando se controle la toxicidad en estos pacientes, dado que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente a través del riñón.

Farmacogenómica

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

Datos de seguridad preclínicos

La azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos in vitro. Se evaluó el potencial carcinogénico de la azacitidina en ratones y ratas. La 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 de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción) del 44 % después de una inyección única de azacitidina por vía intraperitoneal, durante la organogénesis. Se detectaron anomalías en el desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. La azacitidina no causó ninguna reacción adversa en ratas 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/encefalocele), 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, la disminución de los recuentos de espermatozoides, la disminución de las tasas de preñez, el aumento de embriones anormales y de la pérdida de embriones en las hembras apareadas.

POSOLÓGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El inicio del monitoreo del tratamiento con azacitidina deben estar supervisados por un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Posología

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento en todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea diariamente, durante siete días, seguida de un período 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 continuar mientras se beneficie el paciente o hasta la progresión de la enfermedad.

Se debe vigilar tanto la respuesta/ toxicidad hematológica como la toxicidad renal de los pacientes; puede ser necesario retrasar el inicio del siguiente ciclo o disminuir la dosis, como se explica más adelante.

No se debe intercambiar Azytev con azacitidina oral debido a las diferencias en la exposición, las dosis recomendadas y las pautas posológicas para la azacitidina oral con respecto a aquellas de la azacitidina inyectable.

Se recomienda que los profesionales de la salud verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

Análisis de laboratorio.

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento se deben realizar pruebas de función hepática y determinar los niveles de creatinina sérica y bicarbonato sérico. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorear 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 un recuento sanguíneo más bajo alcanzado (nadir) en un ciclo determinado, si el recuento de plaquetas es de $\leq 50,0 \times 10^9/l$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\leq 1 \times 10^9/l$.

La recuperación se define como el 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 nadir y el recuento inicial más el recuento nadir; es decir, el recuento sanguíneo en la recuperación \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Pacientes sin disminución de líneas celulares en el hemograma inicial (es decir leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento.

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con Azytev, se debe retrasar el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento plaquetario y el RAN se haya recuperado. No es necesario ajustar la dosis si se logra la recuperación en un plazo de 14 días. Sin embargo, si no se recuperó al término de 14 días, se deberá reducir la dosis según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de las dosis, la duración del ciclo debe ser nuevamente 28 días.

Ciclo nadir		Dosis en el siguiente ciclo, si no se ha recuperado* al término 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 = valores del recuento 2. Recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

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

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

Si la disminución del recuento leucocitario, del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50% con respecto al recuento previo al tratamiento y no mejora la diferenciación de líneas celulares, se deberá retrasar el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina hasta que se haya recuperado tanto el recuento plaquetario como el RAN. No será necesario ajustar dosis si se logró la recuperación dentro de los 14 días. Sin embargo, se deberá determinar la celularidad de la médula ósea si no se ha logrado la recuperación en un plazo de 14 días. No se debe ajustar

la dosis si la celularidad de la médula ósea es $> 50\%$. Si la celularidad de la médula ósea es $\leq 50\%$ se deberá retrasar el tratamiento y disminuir la dosis según la siguiente tabla:

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

Recuperación= valores del recuento 2. Recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial}-\text{recuento nadir}])$.

La duración del siguiente ciclo debe ser nuevamente 28 días, una vez que se haya modificado la dosis.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada.

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Dado 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 el nivel de bicarbonato sérico disminuye inexplicablemente a menos de 20 mmol/l, se deberá reducir la dosis en un 50 % en el siguiente ciclo. Si la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) aumentan inexplicablemente a ≥ 2 veces los valores iniciales y exceden el límite superior normal (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores retornen a la normalidad o a los valores iniciales y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática.

No se realizaron estudios formales con pacientes con insuficiencia hepática. Se deben controlar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática severa. No se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática antes del tratamiento inicial; las modificaciones posteriores de la dosis se deben basar en valores hematológicos. La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Población pediátrica.

Hasta el presente no se ha podido determinar la seguridad y eficacia de la azacitidina en niños de 0 a 17 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Se debe inyectar azacitidina reconstituida por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Se deberán rotar los lugares de cada aplicación. Las inyecciones nuevas se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, enrojecidas, endurecidas o con hematomas.

No se debe filtrar la suspensión después de la reconstitución.

Procedimiento para la reconstitución.

Azacitidina se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables.

1. Tenga los siguientes elementos disponibles:

Vial/es de Azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles; toallitas humedecidas en alcohol; jeringas para inyección con agujas.

2. Cargue la jeringa con la cantidad de agua necesaria (vea la tabla a continuación) y elimine las burbujas de aire de la jeringa.

Vial con	Volumen de agua para preparaciones inyectables	Concentración final
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Se debe introducir la aguja de la jeringa que contiene el agua para preparaciones inyectables a través del tapón de goma del vial de Azacitidina; a continuación, se inyecta el agua para preparaciones inyectables en el vial.

4. Se debe agitar el vial con fuerza luego de haber extraído la jeringa hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución cada ml de suspensión incluirá 25 mg de Azacitidina (100 mg/4 ml o 150 mg/6 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, exenta de aglomerados. Se debe desechar la suspensión 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 ese motivo no se deben utilizar dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.

5. Se debe limpiar el tapón de goma e introducir una jeringa nueva con una aguja en el vial. A continuación, se deberá invertir el vial y asegurarse que la punta de la aguja se encuentre por debajo del nivel del líquido. Luego deberá tirar el émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta y verificar que haya salido el aire de la jeringa. A continuación, extraiga la jeringa con la aguja del vial y deseche la aguja.

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

7. Deberá reiterar todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión si necesita más de 1 vial. Dado que una parte de la suspensión queda retenida tanto en el vial como en la aguja, es posible que no se pueda extraer toda la suspensión del vial.

8. Se deberá resuspender el contenido de la jeringa inmediatamente antes de la inyección. Se debe permitir 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 transcurrieron más de 30 minutos se deberá descartar la suspensión correctamente y preparar una nueva dosis. Para la resuspensión deberá rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Debe desechar la suspensión si contiene partículas grandes o aglomerados.

Cálculo de una dosis individual.

Se puede calcular la dosis total, según la superficie corporal (SC), de la siguiente manera:

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

Se puede utilizar la siguiente tabla como ejemplo para calcular las dosis individuales de Azacitidina en base a un valor promedio de 1,8 m²

Dosis, mg/m ² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m ²	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida Requerida

		Vial de 100 mg	Vial de 150 mg	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 viales	1 vial	5,4 ml
37,5 mg/m ²	67,5 mg	1 vial	1 vial	2,7 ml
25 mg/m ²	45 mg	1 vial	1 vial	1,8 ml

Forma de administración.

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

Se deben inyectar las dosis superiores a 4 ml en dos lugares por separado.

Se deben rotar los lugares de la inyección. Se deben administrar las nuevas inyecciones a una distancia mínima de 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, enrojecidas, endurecidas o con hematomas.

Se deberá eliminar el medicamento no utilizado y el residuo farmacéutico según con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes, tumores hepáticos malignos avanzados y lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

AVERTENCIAS

Toxicidad hematológica.

El tratamiento con azacitidina está asociado a la anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Se debe realizar un hemograma completo, cuando sea necesario, para controlar la respuesta y la toxicidad, al menos antes de cada ciclo de tratamiento. Se deberá reducir la dosis recomendada para el primer ciclo de tratamiento. Se deberá reducir la dosis en ciclos posteriores o bien retrasarla después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, según el resultado del recuento nadir y la respuesta hematológica. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que presten atención a la presencia de signos y síntomas de hemorragias.

Insuficiencia hepática.

No se realizaron estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Se notificaron casos de coma hepático progresivo y mortalidad durante el tratamiento con azacitidina en pacientes con una carga tumoral alta debido a una metástasis, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Insuficiencia renal.

Se informaron anomalías renales en pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa, en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos. Dichas anomalías variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Asimismo, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LCM), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal. Está definida como disminución del bicarbonato sérico a <

mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicables del bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) o aumentos de creatinina sérica o del NUS, se debe reducir la dosis o bien retrasar su administración.

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

A pesar de que la frecuencia de reacciones adversas no fue clínicamente relevante en las personas con funcionamiento renal normal, comparada con personas que padecen insuficiencia renal, se debería controlar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente a través de los riñones.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar.

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca 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 ha establecido la seguridad ni la eficacia de la 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 en la incidencia de acontecimientos cardíacos con azacitidina. Por ese motivo se recomienda cautela al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante.

Se informaron casos de fascitis necrosante, algunos incluso mortales, en pacientes tratados con azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con azacitidina en pacientes que desarrollen fascitis necrosante y se deberá iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes que presentan carga tumoral alta antes del tratamiento pueden contraer dicho síndrome. Se debe monitorear a estos pacientes con cuidado y adoptar las precauciones adecuadas.

Síndrome de diferenciación.

Se informaron casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que recibieron azacitidina inyectable,

El síndrome de diferenciación puede ser mortal. Los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento de peso rápido, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal.

Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides intravenosos y monitorización hemodinámica ante la aparición de síntomas y signos del síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión temporal de azacitidina inyectable hasta la resolución de los síntomas y se recomienda precaución si reaparecen.

PRECAUCIONES

Análisis de laboratorio.

Es necesario realizar hepatogramas y determinar el nivel de creatinina sérica y el bicarbonato sérico antes de iniciar el tratamiento y previo a cada ciclo de tratamiento. Se deben realizar hemogramas completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la respuesta y la toxicidad, al menos, antes de cada ciclo de tratamiento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En base a la información obtenida *in vitro* las isoenzimas citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), las sulfotransferasas (SULT) y las glutatión S-transferasas (GST) no metabolizarían la azacitidina; por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizadas *in vivo* se consideran improbables.

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos en hombres y mujeres.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante al menos 6 meses luego que haya finalizado el tratamiento.

Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras se encuentran en tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses una vez que haya finalizado el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de azacitidina en mujeres embarazadas.

Los estudios en ratones indicaron toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. En base a los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, no se debe utilizar azacitidina durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea absolutamente necesario. Se deberán evaluar las ventajas del tratamiento y el riesgo posible para el feto en cada caso particular.

Lactancia

Se desconoce si la azacitidina/los metabolitos se excretan en la leche materna.

Debido a las posibles reacciones adversas severas en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Fertilidad

No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en los seres humanos. Se documentaron efectos adversos en la fecundidad masculina con el uso de azacitidina en animales. Se recomienda que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de azacitidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve a moderada. Se reportó fatiga en el uso de azacitidina. Por ese motivo se recomienda tener 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 observaron efectos adversos, que se estiman están posible o probablemente relacionados con la administración de azacitidina.

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

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

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

Las reacciones adversas severas más frecuentes ($\geq 10\%$) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina de estudio AZA-AML-001 fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas severas notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) por el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, que incluyen estreñimiento (41,9 %), náuseas (39,8 %) y diarrea (36,9 %; generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7 %, en general de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluidas neutropenia febril (32,2 %) y neutropenia (30,1 %; en general de grado 3 o 4).

Tabla de efectos adversos

La Tabla 1 incluida a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina. Esos resultados surgen de ensayos clínicos en pacientes con SMD y LMA y de la vigilancia poscomercialización.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos se enumeran en orden creciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los efectos adversos se enumeran en la siguiente tabla según la frecuencia más alta observada en cualquier de los ensayos clínicos principales.

Tabla 1: Efectos adversos informados en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y vigilancia de poscomercialización).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, (incluye, bacteriana, viral y micótica), nasofaringitis	Sepsis*, (incluye bacteriana, viral y micótica). Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias superiores y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis,			Fascitis necrosante*

		diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)					Síndrome de diferenciación* ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia *, insuficiencia medular			
Trastornos del sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotase-mia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión,			

		ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor en la parte superior del abdomen y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal*(incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, (incluye prurito generalizado) exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofilica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos del musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de los huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, creatinina	Acidosis tubular renal		

		sérica más elevada			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración nódulo y hemorragia (en el lugar de inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el sitio de inserción del catéter		Necrosis en el punto de inyección	
Exploraciones complementarias	Disminución de peso				

* = rara vez notificado casos mortales

^a= ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo

Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

Reacciones hematológicas adversas.

Las reacciones hematológicas adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se generen en los dos primeros ciclos; después aparecen con menor frecuencia en los pacientes cuya función hematológica se ha restaurado. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante un hemograma completo de rutina y el retraso en la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con los factores de crecimiento (por ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuese necesario.

Infecciones

La mielosupresión puede provocar neutropenia y aumentar el riesgo de infección. Se reportaron reacciones adversas en pacientes que recibieron azacitidina, tales como sepsis, incluida la sepsis neutropénica y la neumonía, algunas con desenlace mortal. Se pueden tratar las infecciones con medicamentos antiinfecciosos y la neutropenia con un tratamiento de refuerzo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF).

Hemorragias

Los pacientes que reciben azacitidina pueden sufrir hemorragia. Se informaron reacciones adversas severas, tales 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 notificaron reacciones de hipersensibilidad severa en pacientes que recibían azacitidina. Ante una reacción anafiláctica se deberá suspender el tratamiento con azacitidina de inmediato e iniciar 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 la zona de la inyección. En los ensayos pivótales ninguna de estas reacciones adversas provocó la suspensión del tratamiento con azacitidina ni la reducción de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, tales como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea, pueden requerir el tratamiento con un medicamento concomitante como, por ejemplo, antihistamínicos, corticoides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es necesario diferenciar estas reacciones cutáneas de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de inyección. Se reportaron casos de infecciones en tejidos blandos, incluida celulitis y la fascitis necrosante, pocas veces mortales, en pacientes tratados con azacitidina luego de su comercialización. Ver sección infecciones con respecto al tratamiento clínico de las reacciones adversas infecciosas.

Reacciones adversas gastrointestinales.

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, en relación al tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, además laxantes y/o ablandadores fecales para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales

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

Reacciones advesas hepáticas

Se informó insuficiencia hepática, como hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en pacientes con una gran carga tumoral por enfermedad metastásica.

Eventos cardíacos.

Los datos obtenidos en un estudio clínico, que incluyó a pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar, mostraron un aumento de los eventos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada, tratados con azacitidina.

Pacientes de edad avanzada.

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes de ≥ 85 años (en el estudio AZA-AML-001 se trataron 14 [5,9 %] pacientes de ≥ 85 años).

Población pediátrica.

En el estudio AZA-JMML-001, 28 pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 18 años de edad) recibieron tratamiento con azacitidina debido a SMD (n=10) o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (n=18).

Los 28 pacientes experimentaron por lo menos 1 evento adverso y 17 (60,7%) por lo menos 1 evento relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en la población pediátrica global fueron pirexia, eventos hematológicos, incluida anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, asimismo eventos gastrointestinales, incluidos estreñimiento y vómitos.

Tres (3) personas sufrieron un evento relacionado con el tratamiento, que provocó la suspensión del tratamiento con el fármaco (pirexia, progresión de la enfermedad y dolor abdominal).

En el estudio AZA-AML-004 7 pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) recibieron tratamiento con azacitidina debido a LMA en recaída molecular después de la primera remisión [RC1].

Los 7 pacientes experimentaron al menos 1 evento adverso relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y aumento de la alanina aminotransferasa (ALT). Dos pacientes experimentaron un evento 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 las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto o reporte de evento adverso, puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorios Vent3 3513737548 / 3513736148 o vía mail a atencionalcliente@vent3.com.ar y/o farmacovigilancia.vent3@gmail.com.

"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".

SOBREDOSIS

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de haber recibido una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada.

En caso de sobredosis se deben controlar los recuentos sanguíneos adecuados del paciente y deberá recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION. CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Manitol.

Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones para la eliminación y otras indicaciones para su manipulación.

Vida útil

Vial de polvo sin abrir.

3 años.

Precauciones especiales de conservación

Luego de la reconstitución con agua para inyectables no refrigerada, la solución reconstituida es estable durante 45 minutos a 25 °C, y durante 8 horas entre 2 y 8 °C,

Luego de la reconstitución con agua para inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) la solución es estable durante 32 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, incoloro, con un tapón elastomérico de clorobutilo revestido ETFE + sello de aluminio y tapa de polipropileno flip off (de color blanco para la presentación de 100 mg y naranja para la presentación de 150 mg).

Tamaños del envase:

1 vial con 100 mg de azacitidina.

1 vial con 150 mg de azacitidina.

Es posible que solamente se comercialicen algunas presentaciones.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recomendaciones para una manipulación segura.

La azacitidina es un medicamento citotóxico. Por ese motivo es necesario tener cuidado al manipular y preparar suspensiones de azacitidina, del mismo modo que con otros compuestos potencialmente tóxicos. Se deben aplicar los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos.

Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel deberá lavar la zona de contacto de inmediato y en forma minuciosa con agua y jabón. En el caso de contacto las mucosas se deben enjuagar cuidadosamente con agua.

PRESENTACIÓN:

Azytev - Azacitidina 100 mg & 150 mg, polvo para suspensión inyectable: Envases conteniendo 1 vial con 100 mg azacitidina o 1 vial con 150 mg de azacitidina.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación Certificado N°

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Titular: **AqVida GmbH**

Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**
Juan J. Jufre 4370 B° San Felipe, Córdoba, Pcia. de Córdoba, Argentina.
Teléfonos: 3513737548 / 3513736148
Director Técnico: Roberto C. Ghigo - Farmacéutico.

Elaborado en: Samyang Holdings Corporation, 79 Sinildong-ro Daedeok-gu, 34324 Daejeon, República de Corea

Acondicionado en: AqVida GmbH Werkstr. 21, 23942 Dassow, Alemania

Fecha de última revisión: Agosto de 2022 (pal-de-azacitidin-7004211-2022-08-08)

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

AZYTEV
AZACITIDINA 100 mg
Polvo para suspensión inyectable

Contenido: 1 vial con 100 mg de Azacitidina. Excipientes: Manitol
1 mL de suspensión reconstituida contiene 25 mg de Azacitidina

Vial para un solo uso. Agite la suspensión fuertemente antes de la administración. – **Vía subcutánea**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original. Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento y sobre su vida útil después de la reconstitución.

Cert: N° xx.xxx

Titular: **AqVida GmbH** Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**

Lote:

Vto.:

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

AZYTEV
AZACITIDINA 150 mg
Polvo para suspensión inyectable

Contenido: 1 vial con 150 mg de Azacitidina. Excipientes: Manitol
1 mL de suspensión reconstituida contiene 25 mg de Azacitidina

Vial para un solo uso. Agite la suspensión fuertemente antes de la administración. – **Vía subcutánea**

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, en su envase original. Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento y sobre su vida útil después de la reconstitución.

Cert: N° xx.xxx

Titular: **AqVida GmbH** Importado y distribuido en Argentina por: **Laboratorio Vent 3 S.R.L**

Lote:

Vto.:

Buenos Aires, 12 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5760

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60190

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: AQVIDA GMBH

Representante en el país: LABORATORIOS VENT 3 SRL

Nº de Legajo de la empresa: 6898

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AZYTEV

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
AZACITIDINA 100 mg

Excipiente (s)
MANITOL 100 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON CLBUT REVEST ETFE+SELLO DE AL Y TAPA PP FLIP OFF

Contenido por envase primario: 1 VIAL CON 100 MG DE AZACITIDINA

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL ACOMPAÑADO DE PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA PACIENTES.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: DURANTE LA RECONSTITUCIÓN DE LA AZACITIDINA CON AGUA NO REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES SE DEMOSTRÓ LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO A 25 °C, DURANTE 45 MINUTOS Y A UNA TEMPERATURA VARIABLE ENTRE 2 °C Y 8 °C, DURANTE 8 HORAS.

EL PERÍODO DE VALIDEZ DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO SE PUEDE EXTENDER MEDIANTE LA RECONSTITUCIÓN CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES (DE 2 °C A 8 °C). SE DEMOSTRÓ LA ESTABILIDAD

QUÍMICA Y FÍSICA DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 °C Y 8 °C DURANTE 32 HORAS CUANDO SE RECONSTITUYE LA AZACITIDINA CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES REFRIGERADA (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

SE DEBE UTILIZAR EL PRODUCTO RECONSTITUIDO DE INMEDIATO DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO. SI EL USUARIO NO LO UTILIZA DE INMEDIATO SERÁ RESPONSABLE DEL TIEMPO Y DE LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN EN USO ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN. NO DEBERÁN EXCEDER 8 HORAS, A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 °C Y 8 °C CUANDO SE RECONSTITUYE CON AGUA NO REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES, O BIEN 32 HORAS CUANDO SE RECONSTITUYE CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Acción terapéutica: agente antineoplásico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Indicaciones: La azacitidina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no son aptos para el trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) y que padecen una de las siguientes enfermedades: -síndrome mielodisplásico (SMD) con nivel de riesgo intermedio grado 2 y alto riesgo, según el sistema internacional de puntaje del pronóstico (IPSS); -leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 al 29 % de blastos medulares sin trastornos mieloproliferativo; -leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); -LMA con > 30 % de blastos medulares, según la clasificación de la OMS

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAMYANG HOLDINGS CORPORATION	79, SINILDONG-RO DAEDEOK-GU	DAEJEON	COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAMYANG HOLDINGS CORPORATION	79, SINILDONG-RO DAEDEOK-GU	DAEJEON	COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AQVIDA GMBH	WERKSTR. 21	DASSOW	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS VENT3 S.R.L.	8640/16	JUAN JUFRE N° 4820 - B° JOSE IGNACIO DIAZ 3º SECCION	CÓRDOBA - CÓRDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

País de origen: COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

Nombre comercial: AZYTEV

Nombre Genérico (IFA/s): AZACITIDINA

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
AZACITIDINA 150 mg

Excipiente (s)
MANITOL 150 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE TAPON CLBUT REVEST ETFE+SELLO DE AL Y TAPA PP FLIP OFF

Contenido por envase primario: 1 VIAL CON 150 MG DE AZACITIDINA.

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 VIAL ACOMPAÑADO DE PROSPECTO E INFORMACIÓN PARA PACIENTES.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: DURANTE LA RECONSTITUCIÓN DE LA AZACITIDINA CON AGUA NO REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES SE DEMOSTRÓ LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO A 25 °C, DURANTE 45 MINUTOS Y A UNA TEMPERATURA VARIABLE ENTRE 2 °C Y 8 °C, DURANTE 8 HORAS.

EL PERÍODO DE VALIDEZ DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO SE PUEDE EXTENDER MEDIANTE LA RECONSTITUCIÓN CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES (DE 2 °C A 8 °C). SE DEMOSTRÓ LA ESTABILIDAD

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

QUÍMICA Y FÍSICA DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 °C Y 8 °C DURANTE 32 HORAS CUANDO SE RECONSTITUYE LA AZACITIDINA CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES REFRIGERADA (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

SE DEBE UTILIZAR EL PRODUCTO RECONSTITUIDO DE INMEDIATO DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO. SI EL USUARIO NO LO UTILIZA DE INMEDIATO SERÁ RESPONSABLE DEL TIEMPO Y DE LAS CONDICIONES DE CONSERVACIÓN EN USO ANTES DE SU ADMINISTRACIÓN. NO DEBERÁN EXCEDER 8 HORAS, A UNA TEMPERATURA ENTRE 2 °C Y 8 °C CUANDO SE RECONSTITUYE CON AGUA NO REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES, O BIEN 32 HORAS CUANDO SE RECONSTITUYE CON AGUA REFRIGERADA PARA PREPARACIONES INYECTABLES (ENTRE 2 °C Y 8 °C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC07

Acción terapéutica: agente antineoplásico

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Indicaciones: La azacitidina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no son aptos para el trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) y que padecen una de las siguientes enfermedades: -síndrome mielodisplásico (SMD) con nivel de riesgo intermedio grado 2 y alto riesgo, según el sistema internacional de puntaje del pronóstico (IPSS); -leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10 al 29 % de blastos medulares sin trastornos mieloproliferativo; -leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); -LMA con > 30 % de blastos medulares, según la clasificación de la OMS

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAMYANG HOLDINGS CORPORATION	79, SINILDONG-RO DAEDEOK-GU	DAEJEON	COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SAMYANG HOLDINGS CORPORATION	79, SINILDONG-RO DAEDEOK-GU	DAEJEON	COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AQVIDA GMBH	WERKSTR. 21	DASSOW	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS VENT3 S.R.L.	8640/16	JUAN JUFRE N° 4820 - B° JOSE IGNACIO DIAZ 3º SECCION	CORDOBA - CORDOBA	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

País de origen: COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000878-23-3



anmat



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Ministerio de Salud
Argentina



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

