



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-34408482-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-34408482-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CELAZA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; aprobado por Certificado N° 57.540.

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 Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CELAZA / AZACITIDINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, AZACITIDINA 100 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-61858828-APN-DERM#ANMAT; y la nueva información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-61856890-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.540 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el prospecto y la información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-34408482-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.26 17:57:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.26 17:57:41 -03:00

CELAZA
AZACITIDINA 100 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Celaza:

Cada frasco-ampolla contiene:

| | |
|-------------|----------|
| Azacitidina | 100,0 mg |
| Manitol | 100,0 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico, análogos de la pirimidina

Clasificación ATC: L01BC07.

Administración intravenosa y subcutánea.

INDICACIONES:

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

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios-2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con del 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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción:

Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, al provocar una hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea.

RE-2024-41907254-APN-DTD#JGM

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 la azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN.

La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la reexpresión 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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de azacitidina en un estudio 1 de fase III internacional, multicéntrico, controlado, abierto y con grupos paralelos en pacientes adultos que padecían: SMD intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEBT) y leucemia mielomonocítica crónica modificada (mCMML) según el sistema de clasificación franco-anglo-estadounidense (FAB). Actualmente, en el sistema vigente de clasificación de la OMS, se considera que los pacientes con RAEB-T (del 21 al 30 % de blastos) son pacientes con LMA. Se comparó el tratamiento con azacitidina más el mejor tratamiento de soporte (BSC) (n=179) con pautas de cuidados convencionales (PCC). Las PCC consistieron en el BSC solo (n=105), citarabina a dosis bajas más el BSC (n=49) o quimioterapia de inducción estándar más el BSC (n=25). Antes de la asignación aleatoria, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron esta pauta preseleccionada si no fueron asignados aleatoriamente para recibir azacitidina. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0–2 del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Se excluyó del ensayo a los pacientes con SMD secundarios. La variable primaria del ensayo fue la supervivencia global. Se administró azacitidina a una dosis por vía subcutánea de 75 mg/m² diarios, durante 7 días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 9 ciclos (intervalo = 1–39) y una media de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (ITT), la mediana de edad fue de 69 años (intervalo de 38 a 88 años).

En el análisis ITT de 358 pacientes (179 que recibieron azacitidina y 179 PCC), el tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de supervivencia de 24,46 meses, en comparación con 15,02 meses en el caso de los que recibieron el tratamiento de PCC, una diferencia de 9,4 meses, con un valor

de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,0001. La razón de riesgos (HR, por sus siglas en inglés) para el efecto del tratamiento fue 0,58 (IC del 95 %: 0,43; 0,77). Las tasas de supervivencia a los dos años fueron del 50,8 % en el caso de los pacientes tratados con azacitidina, en comparación con el 26,2 % de los pacientes que recibieron PCC ($p < 0,0001$).

Los beneficios de la azacitidina en cuanto a la supervivencia fueron constantes, independientemente de la opción de tratamiento de PCC (BSC solo, citarabina a dosis baja más BSC o quimioterapia de inducción estándar más BSC) utilizados en el grupo de control.

Cuando se analizaron los subgrupos citogenéticos de IPSS, se observaron resultados similares en cuanto a la mediana de la supervivencia global en todos los grupos (citogenético bueno, intermedio, deficiente, incluida la monosomía 7).

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

El tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana del tiempo hasta la muerte o la transformación en LMA de 13,0 meses, en comparación con 7,6 meses en los pacientes que recibieron tratamiento con PCC, una mejoría de 5,4 meses con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,0025.

El tratamiento con azacitidina también se asoció a una disminución de las citopenias y de sus síntomas relacionados.

El tratamiento con azacitidina llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. De los pacientes del grupo tratado con azacitidina que eran dependientes de la transfusión de hematíes al inicio, el 45,0 % de estos pacientes pasaron a ser independientes de la transfusión de hematíes durante el periodo de tratamiento, en comparación con el 11,4 % de los pacientes de los grupos combinados tratados con pautas de cuidados convencionales (una diferencia estadísticamente significativa [$p < 0,0001$] del 33,6 % [IC del 95 %: 22,4; 44,6]). En los pacientes que dependían de transfusión de hematíes al inicio y que se convirtieron en independientes, la mediana de la duración de la independencia de la transfusión de hematíes fue de 13 meses en el grupo que recibió azacitidina.

La respuesta fue evaluada por el investigador o por un comité de revisión independiente (CRI). La respuesta total (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) determinada por el investigador fue del 29 % en el grupo tratado con azacitidina y del 12 % en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales ($p = 0,0001$). La respuesta total (RC + RP) determinada por el CRI en el estudio 1 fue del

7 % (12/179) en el grupo tratado con azacitidina, en comparación con el 1 % (2/179) en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales ($p=0,0113$). Las diferencias entre las evaluaciones de la respuesta por el CRI y por el investigador se produjeron a consecuencia de los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, International Working Group), que requieren mejoría en los recuentos en sangre periférica y en el mantenimiento de estas mejorías durante un mínimo de 56 días. Se demostró también un beneficio en cuanto a la supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa o parcial después del tratamiento con azacitidina. Se alcanzó una mejoría hematológica (mayor o menor), como la determina el CRI, en el 49 % de los pacientes que recibieron azacitidina, en comparación con el 29 % de los pacientes combinados tratados con pautas de cuidados convencionales ($p<0,0001$).

En los pacientes con una o más anomalías citogenéticas al inicio, el porcentaje de pacientes con una respuesta citogenética mayor fue similar al de los grupos tratados con azacitidina y con pautas combinadas de cuidados convencionales. La respuesta citogenética menor fue estadísticamente significativamente ($p=0,0015$) más alta en el grupo tratado con azacitidina (34 %), en comparación con el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales (10 %).

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

Los resultados que se muestran a continuación se refieren a la población por intención de tratar del estudio 2.

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de azacitidina en un ensayo de fase III internacional, multicéntrico, controlado, abierto y con grupos paralelos en pacientes de 65 años y más que padecían LMA de novo o secundaria, recientemente diagnosticada, con > 30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS y que no eran candidatos a TCMH. Se comparó azacitidina más el mejor tratamiento de soporte (BSC) ($n = 241$) con las pautas de cuidados convencionales (PCC). Las PCC consistieron en el BSC solo ($n = 45$), citarabina a dosis bajas más el BSC ($n = 158$) o quimioterapia intensiva estándar con citarabina y antraciclina más el BSC ($n = 44$). Antes de la aleatorización, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron la pauta preseleccionada si no fueron aleatorizados para recibir azacitidina. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0–2 del ECOG y anomalías citogenéticas de riesgo intermedio o desfavorable. La variable primaria del ensayo fue la supervivencia global.

Se administró azacitidina a una dosis SC de 75 mg/m²/día, durante 7 días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 6 ciclos (intervalo: 1 a 28),

pacientes con BSC solo para una mediana de 3 ciclos (intervalo: 1 a 20), pacientes con dosis bajas de citarabina durante una mediana de 4 ciclos (intervalo 1 a 25) y pacientes de quimioterapia intensiva estándar para una mediana de 2 ciclos (intervalo: 1 a 3, ciclo de inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación).

Los parámetros individuales al inicio eran comparables entre los grupos de tratamiento con azacitidina y con las PCC. La mediana de edad de los sujetos fue de 75,0 años (intervalo: 64 a 91 años), el 75,2 % eran caucásicos y el 59,0 % eran hombres. Al inicio y según la clasificación de la OMS, la LMA del 60,7 % de los pacientes fue clasificada como LMA sin especificar, del 32,4 % como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, del 4,1 % como neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento y del 2,9 % como LMA con anomalías genéticas recurrentes.

En el análisis ITT de 488 pacientes (241 con azacitidina y 247 con PCC), el tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de supervivencia de 10,4 meses y el tratamiento con PCC a una mediana de 6,5 meses, una diferencia de 3,8 meses, con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,1009 (bilateral). La razón de riesgos para el efecto del tratamiento fue 0,85 (IC del 95 % = 0,69, 1,03). Las tasas de supervivencia al año fueron del 46,5 % en los pacientes tratados con azacitidina y del 34,3 % en los pacientes que recibieron las PCC.

El modelo Cox PH ajustado por factores pronósticos preestablecidos al inicio definió una RR para azacitidina en comparación con las PCC de 0,80 (IC del 95 % = 0,66, 0,99; p=0,0355).

Además, aunque el estudio no estaba diseñado con el suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar el tratamiento con azacitidina con los grupos de tratamiento de las PCC preseleccionadas, la supervivencia de los pacientes tratados con azacitidina fue mayor en comparación con las opciones de tratamiento de las PCC consistentes en BSC solo, citarabina a dosis bajas más BSC y fueron similares en comparación con la quimioterapia intensiva estándar más BSC.

En todos los subgrupos previamente especificados (edad [< 75 años y ≥ 75 años], sexo, raza, estado funcional del ECOG [0 o 1 y 2], riesgo citogenético inicial [intermedio y desfavorable], región geográfica, clasificación de la OMS de la LMA [incluyendo LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia], recuento leucocitario inicial [$\leq 5 \times 10^9/l$ y $> 5 \times 10^9/l$], blastos medulares iniciales [$\leq 50\%$ y $> 50\%$] y antecedentes previos de SMD), hubo una tendencia a favor de azacitidina en cuanto al beneficio en la supervivencia global. En unos pocos subgrupos previamente especificados, la razón de riesgos para la supervivencia global fue estadísticamente significativa, incluyendo los subgrupos de pacientes con

riesgo citogenético desfavorable, pacientes con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, pacientes < 75 años, pacientes del sexo femenino y pacientes caucásicos.

Las respuestas hematológicas y citogenéticas fueron evaluadas por el investigador y por el CRI con resultados similares. La tasa de respuesta global (remisión completa [RC] + remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo [RCi]) determinada por el CRI fue del 27,8 % en el grupo tratado con azacitidina y del 25,1 % en los grupos combinados tratados con las PCC ($p=0,5384$). En los pacientes que lograron una RC o una RCi, la mediana de la duración de la remisión fue de 10,4 meses (IC del 95 % = 7,2, 15,2) en los sujetos tratados con azacitidina y de 12,3 meses (IC del 95 % = 9,0, 17,0) en los sujetos tratados con las PCC. Se demostró también un beneficio en cuanto a la supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa con azacitidina en comparación con las PCC.

El tratamiento con azacitidina mejoró los recuentos en sangre periférica y llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. Se consideró que un paciente era dependiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas al inicio si el sujeto había recibido una o más transfusiones de hematíes o de plaquetas durante los 56 días (8 semanas) anteriores a la aleatorización. Se consideró que un paciente era independiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas durante el periodo de tratamiento si el sujeto no había recibido transfusiones de hematíes o de plaquetas durante 56 días consecutivos durante el periodo de notificación, respectivamente.

De los pacientes del grupo tratado con azacitidina dependientes de las transfusiones de hematíes al inicio, el 38,5 % (IC del 95 % = 31,1, 46,2) de estos pacientes pasaron a ser independientes de las transfusiones de hematíes durante el periodo de tratamiento, en comparación con el 27,6 % (IC del 95 % = 20,9, 35,1) de los pacientes de los grupos combinados tratados con las PCC. En los pacientes dependientes de las transfusiones de hematíes al inicio y que se convirtieron en independientes durante el tratamiento, la mediana de la duración de la independencia de las transfusiones de hematíes fue de 13,9 meses en el grupo que recibió azacitidina, mientras que en el grupo tratado con las PCC no se alcanzó.

De los pacientes del grupo tratado con azacitidina dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio, el 40,6 % (IC del 95 % = 30,9, 50,8) de estos pacientes pasaron a ser independientes de las transfusiones de plaquetas durante el periodo de tratamiento, en comparación con el 29,3 % (IC del 95 % = 19,7, 40,4) de los pacientes de los grupos combinados tratados con las PCC. En los pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio y que alcanzaron independencia transfusional

durante el tratamiento, la mediana de la duración de la independencia de las transfusiones de plaquetas fue de 10,8 meses en el grupo que recibió azacitidina y de 19,2 meses en el grupo tratado con las PCC. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó utilizando el cuestionario genérico de la calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Los datos de la CdVRS se pudieron analizar en un subgrupo de la población total del estudio. Aunque el análisis tiene limitaciones, los datos disponibles sugieren que los pacientes no presentan un deterioro significativo en la calidad de vida durante el tratamiento con azacitidina.

Población pediátrica

El estudio 3 fue un estudio de fase II, internacional, multicéntrico y abierto para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la actividad de azacitidina antes de TCMH en pacientes pediátricos con SMD o LMMJ avanzados de nuevo diagnóstico. El objetivo principal del estudio clínico fue evaluar el efecto de la 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/m² 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 LMMI, 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 LMMI presentaron una respuesta clínica el día 28 del ciclo 3, de estos 11 sujetos, 9 (50 %) 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 supervivencia global en pacientes con LMMJ.

El estudio 4 fue un estudio de fase II, 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 LMA en recaída molecular tras RC1.

Siete pacientes (mediana de edad, 6,7 años [intervalo de 2 a 12 años]; 71,4 % varones) recibieron tratamiento con 100 mg/m² 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de una dosis única de 75 mg/m² administrada por vía subcutánea:

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

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, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Biotransformación: A partir de la información obtenida in vitro, el metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que 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 μM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la 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), la azacitidina en concentraciones de hasta 100 μM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Excreción: La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m^2 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 por vías intravenosa y subcutánea de ^{14}C -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 formalmente los efectos de la insuficiencia hepática, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (Ver Contraindicaciones, Precauciones y Posología y forma de administración).

Población pediátrica

En el estudio 3, 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 mg/m^2 , 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 ng/ml y 1066,3 ng/ml, y las medias geométricas del $\text{AUC}_{0-\infty}$ fueron 606,9 ng·h/ml y 240,2 ng·h/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 3 y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 sujetos adultos con SMD a los que se les administraron 75 mg/m² de azacitidina por vía intravenosa en el estudio 5. La C_{máx} y el AUC_{0-t} medios de azacitidina fueron similares entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos tras la administración intravenosa (2750 ng/ml frente a 2841 ng/ml y 1025 ng·h/ml frente a 882,1 ng·h/ml, respectivamente).

En el estudio 4, 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 mg/m², la media geométrica de la C_{máx} y el AUC_{0-tau} en el día 7 del ciclo 1 fue de 1557 ng/ml y 899,6 ng·h/ml, respectivamente, y se observó una elevada variabilidad intersujeto (CV% de 201,6 % y 87,8 %, respectivamente). Azacitidina alcanzó rápidamente la C_{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/h y 70,2 l, respectivamente.

La exposición farmacocinética (a azacitidina) observada en niños con LMA en recaída molecular tras RC1 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/m², los valores de exposición medios (AUC y C_{máx}) 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. La 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 la 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 la azacitidina.

Datos preclínicos sobre seguridad

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, 3 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 en el desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, la 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/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, 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 sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

POSOLOGIA:

El tratamiento con Azacitidina 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.

Primer ciclo de tratamiento:

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² de superficie corporal, administrados por vía subcutánea, diariamente, 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 6 ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

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

No se debe intercambiar Azacitidina con azacitidina oral. Debido a las diferencias en la exposición, las recomendaciones de dosis y pautas posológicas para la azacitidina oral son diferentes a las de la azacitidina inyectable. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

Pruebas 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 + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

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 + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

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

Después del tratamiento con Azacitidina, si la disminución del recuento leucocitario, del RAN o de plaquetas con respecto al recuento antes del tratamiento es ≤ 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 de plaquetas 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 \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

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

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

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

Administración en pacientes en edad avanzada:

Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que se produzcan de toxicidad en respuesta a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar una reducción de la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal en dichos pacientes (Ver Precauciones).

Preparación para administración subcutánea:

Celaza se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar en un plazo máximo de 1 hora tras la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea diferida:

El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2°C – 8°C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea:

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio. La suspensión de Celaza se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituida para administración subcutánea, Celaza se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C ó hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C (refrigerador). El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C). Cuando Celaza se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C), se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante 22 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 8 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada.

Procedimiento de reconstitución

Celaza 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 reunirse los siguientes elementos:

Vial(es) de azacitidina, vial(es) de agua para preparaciones inyectables, guantes quirúrgicos no estériles, toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml con agujas.

2. Deben cargarse 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. Tras 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 filtre la suspensión después de la reconstitución, ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros, por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja en el vial. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. 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; 2 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 suspenderse inmediatamente antes de la administración. Debe permitirse que la jeringa llena de suspensión reconstituida alcance una temperatura de 20 a 25 °C 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

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.

Insuficiencia hepática

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

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 Reacciones adversas, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

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

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

Después de la reconstitución, no se debe filtrar la suspensión. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos (Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Tumores hepáticos malignos avanzados (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lactancia (Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS:

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver sección 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 sección Posología y forma de administración). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente si padecen 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 sección 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, 5 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 sección 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 sección Posología y forma de administración).

Pruebas 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, véase también la sección 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 (Estudio 1 y 2); 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 sección 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, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con azacitidina 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

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben azacitidina inyectable. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal (ver sección Reacciones adversas). Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides IV y monitorización hemodinámica al inicio de los síntomas y signos que sugieran síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión temporal de azacitidina inyectable hasta la resolución de los síntomas y, si se reanuda, se recomienda precaución.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre 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/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 animales, se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). 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 la 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.

REACIONES 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 (estudio 1) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios (estudio 6 y estudio 7). 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).

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 10 %) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina del estudio 2 fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (3,0 %), infección de las vías urinarias (3,0 %), trombocitopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %).

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

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 incluida a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos principales en pacientes con SMD y LMA y de la experiencia poscomercialización.

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.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y experiencia poscomercialización)

| Clasificación de órganos y sistemas | Muy común | Común | Poco común | Raras | Frecuencia no conocida |
|--|--|--|---------------------------------|---------------------------|---|
| Infecciones e Infestaciones | Neumonía*(incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis | Sepsis(incluye bacteriana, vírica y micótica)neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, celulitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea | | | Fascitis necrosante* |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | | | | | Síndrome de diferenciación*, ^a |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia. | Insuficiencia medular, pancitopenia*. | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacciones de hipersensibilidad | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia | Deshidratación | | Síndrome de lisis tumoral | |
| Trastornos | Insomnio | Estado de | | | |

| Clasificación de órganos y sistemas | Muy común | Común | Poco común | Raras | Frecuencia no conocida |
|---|--|--|---|----------------------------------|------------------------|
| psiquiátricos | | 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 | | Hipertensión, hipotensión*, hipotensión ortostática, hematoma | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea, epistaxis | Derrame pleural, Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo | | Enfermedad intersticial pulmonar | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior 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 | | Vasculitis cutánea |
| Trastornos músculo esqueléticos y | Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de | Mialgia, espasmos musculares | | | |

| Clasificación de órganos y sistemas | Muy común | Común | Poco común | Raras | Frecuencia no conocida |
|--|---|---|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| del tejido conjuntivo | espalda, de huesos y de las extremidades) | | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica. | Acidosis tubular renal | | |
| Exploraciones complementarias | Descenso de peso | | | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Dolor de pecho, fatiga, pirexia*. En el lugar de inyección: eritema, dolor, reacción inespecífica en el sitio de inyección. | Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter | | Necrosis en el sitio de inyección. | |

*rara vez se han notificado casos mortales.

^a = ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 ó 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. Las mayorías de las reacciones adversas hematológicas se controlan mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (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

neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (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. En los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos 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 precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (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 sección Reacciones adversas.

Reacciones adversas gastrointestinales: Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales: 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 sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años (con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años tratados en el estudio 1).

Población pediátrica

En el estudio 3, 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) (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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, incluidas anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, y acontecimientos gastrointestinales, incluidos estreñimiento y vómitos.

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

En el estudio 4, 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] (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

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 tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

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

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

"ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS, CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE PACIENTES".

SOBREDOSIFICACION:

Se ha reportado un caso de sobredosis durante los estudios clínicos. El paciente experimentó diarrea, náuseas y vómitos luego de recibir una dosis única de 290 mg/m² de Azacitidina por vía intravenosa, casi cuatro veces la dosis recomendada.

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con un análisis de sangre completo, y recibir el tratamiento de soporte de ser necesario. No se conoce un antídoto específico para sobredosis de Azacitidina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
- Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
- Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801- 7767
- Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Manipulación y eliminación

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

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

Presentación:

Envase conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 viales (siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo).

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30 °C. Protegido de la luz en su envase original. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

MANTENER FUERA DEL 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 (ANMAT).

Certificado N° 57.540

Elaborado en: Nazarre N° 3446/54, C.A.B.A.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, B1643AVK, Beccar, Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Fecha última revisión: Abril 2024



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-34408482- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N57.540

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 11:19:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 11:19:19 -03:00

CELAZA
AZACITIDINA 100 MG
INYECTABLE LIOFILIZADO

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, pregunte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario. Hable con su médico, farmacéutico o enfermera. Esto incluye alguna posibilidad de efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Celaza y para qué se utiliza
2. Antes de usar Celaza
3. Cómo usar Celaza
4. Los posibles efectos secundarios
5. Cómo guardar Celaza
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES CELAZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Celaza contiene el principio activo azacitidina. Celaza es un agente anticancerígeno que pertenece a un grupo de medicamentos llamados “antimetabolitos”. Celaza se utiliza en adultos que no son elegibles para el trasplante de células madre para tratar:

- síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (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 Celaza

Celaza actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas. Celaza 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.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Celaza o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted.

2. ANTES DE USAR CELAZA

No utilice Celaza

- Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de este producto.
- Si tiene cáncer de hígado avanzado.
- Si está amamantando.

Tenga especial cuidado con Celaza.

Consulte con su médico antes de usar esta medicina si usted tiene:

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

Si no está seguro de alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico o enfermera antes de usar Celaza.

Niños y adolescentes

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

Análisis de sangre

Se le realizarán análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento con Celaza y al inicio de cada período de tratamiento (llamado "ciclo"). Esto es para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y riñones están funcionando adecuadamente.

Uso de otros medicamentos

Por favor, informe a su médico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente otros

medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y las hierbas medicinales. Esto se debe a que Celaza puede afectar la manera en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar la forma en que Celaza funciona.

Embarazo y lactancia

Usted no debe usar Celaza durante el embarazo, ya que puede ser perjudicial para el bebé.

Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 6 meses después del tratamiento con Celaza.

Dígale a su médico inmediatamente si se queda embarazada durante el tratamiento con Celaza.

Lactancia

Usted no debe usar Celaza si está amamantando. No se sabe si Celaza pasa a la leche materna y por lo tanto no debe amamantar a su bebé durante el tratamiento.

Fertilidad

Los hombres no deben concebir hijos mientras reciben tratamiento con Celaza. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con Celaza. Hable con su médico si desea conservar su espermatozoides antes de comenzar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO USAR CELAZA

- Su médico le dará otro medicamento para prevenir las náuseas y vómitos al inicio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle Celaza. La dosis habitual es de 75 mg por m² de superficie corporal.
- Su médico decidirá la dosis de Celaza, dependiendo de su estado general, la altura y el peso.
- Su médico comprobará su progreso y puede cambiar su dosis si es necesario.

Celaza se administra cada día durante una semana, seguido por un Período de descanso de 3 semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada 4 semanas. Por lo general, debe recibir al menos 6 ciclos de tratamiento.

Celaza se le dará a usted como una inyección bajo la piel (vía subcutánea) por un médico o enfermera. Puede administrarse bajo la piel en el muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Celaza puede producir efectos adversos, aunque no todas las

personas los sufran.

Dígale a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

- somnolencia, temblores, ictericia, hinchazón abdominal y hematomas. Estos pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y puede ser potencialmente mortal.
- Síntomas como la hinchazón de las piernas y los pies, dolor de espalda, disminución de orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sentimientos de confusión, desasosiego o fatiga. Estos pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden ser mortales.
- Fiebre. Esto puede ser debido a una infección como consecuencia de tener bajos niveles de células blancas de la sangre, y puede ser peligrosa para la vida.
- Dolor en el pecho o dificultad para respirar que puede acompañarse con fiebre. Esto puede ser debido a una infección del pulmón denominada "neumonía", y puede ser potencialmente mortal.
- Sangrado. Tal como la sangre en las heces, debido a una hemorragia en el estómago o el intestino, 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. Esto puede ser debido a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: Afecta a más de 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 100

Poco frecuentes: Afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000

Raras: Afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000

Muy raras: Afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los efectos adversos muy frecuentes son

- Reducción del recuento de glóbulos rojos (anemia). Usted puede sentirse cansado y pálido.
- Reducción de glóbulos blancos. Esto puede estar acompañado por fiebre. Usted también tiene mayor probabilidad de contraer infecciones.
- Conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y los hematomas.
- Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.
- Neumonía.
- Dolor de pecho, falta de aliento.

- Cansancio (fatiga).
- Reacción en el lugar de inyección, como enrojecimiento, dolor o una reacción de la piel.
- Pérdida del apetito.
- Dolores articulares.
- Moretones.
- Erupción cutánea.
- Manchas rojas o moradas en la piel.
- Dolor en el abdomen (dolor abdominal).
- Comezón.
- Fiebre.
- Molestias en la nariz y la 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.

Los efectos adversos frecuentes son

- Sangrado dentro de la cabeza.
- Una infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Esto puede ser debido a los bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre.
- Insuficiencia de la médula ósea. Esto puede causar niveles bajos de glóbulos rojos y blancos y de las plaquetas.
- Un tipo de anemia en la que se reducen los glóbulos rojos, blancos y las plaquetas.
- Una infección en la orina.
- Una infección viral que causa el herpes labial (herpes).
- Sangrado de las encías, sangrado en el 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 en la piel (hematoma).
- Presencia de sangre en la orina.
- Úlceras de la boca o la lengua.
- Cambios en la piel en el sitio de inyección. Estos incluyen hinchazón, bulto duro, moretones, sangrado

dentro de la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.

- Enrojecimiento de la piel.
- Infección de la piel (celulitis).
- Infección de la nariz y la garganta. Dolor de garganta.
- Dolor en la nariz o los senos paranasales o secreción nasal (sinusitis).
- La presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).
- Falta de aliento al moverse.
- Dolor en la garganta y la laringe.
- Indigestión.
- Letargo.
- Sensación de malestar general.
- Ansiedad o problemas para dormir (insomnio).
- Estado de confusión.
- Pérdida de cabello.
- 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 (somnia). (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).
- Tiritera (escalofríos).
- Espasmos musculares.
- Erupción en la piel con picor (urticaria).
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico).

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacción alérgica (hipersensibilidad).

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

Los efectos adversos raros

- Tos seca.
- Inflamación indolora en las puntas de los dedos (dedos hipocráticos).
- Síndrome de lisis tumoral. Complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y, a veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones son causadas por los productos de la ruptura de las células cancerosas que mueren y pueden incluir los siguientes: cambios en la química sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio, en consecuencia, conduce a cambios en la función del riñón, latidos del corazón, convulsiones 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).
- Reacción inmune grave (síndrome de diferenciación) que puede provocar fiebre, tos, dificultad para respirar, erupción cutánea, disminución de orina, presión arterial baja (hipotensión), hinchazón de los brazos o las piernas y aumento rápido de peso.
- Inflamación de vasos sanguíneos de la piel que puede provocar erupción cutánea (vasculitis cutánea)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso que le moleste o que no desaparezca., consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Celaza. Para obtener más información, consulte a su médico. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación de ANMAT. 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 el paciente puede llenar la ficha que está en la Página

Web de la ANMAT:

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

RE-2024-41907254-APN-DTD#JGM

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

Sobredosificación

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

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

5. CONSERVACIÓN CELAZA

No utilice Celaza después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Los viales sin abrir de este medicamento no requieren condiciones especiales de conservación.

Conservar a temperatura ambiente entre 15 – 30 °C, protegido de la luz en su envase original. La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

Su médico se encarga de almacenar Celaza. Él también es responsable de la eliminación de cualquier resto de Celaza no utilizado.

Si se utiliza inmediatamente

La suspensión debe administrarse en un plazo de 1 hora tras su preparación.

Si se utiliza posteriormente

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

Si la suspensión de Celaza se prepara usando agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C), la suspensión debe colocarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) inmediatamente después de su preparación y debe mantenerse en la nevera durante 22 horas como máximo.

Debe permitirse que la suspensión alcance una temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de su administración.

La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes.

RE-2024-41907254-APN-DTD#JGM

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Celaza:

El principio activo es Azacitidina.

1 vial contiene 100 mg de azacitidina. Después de la reconstitución para inyección subcutánea con 4 ml de agua para inyección, la suspensión reconstituida contiene 25 mg / ml de azacitidina.

Después de la reconstitución para inyección intravenosa con 10 ml de agua para inyección, la solución reconstituida contiene 10 mg / ml de azacitidina.

El otro componente es manitol.

Aspecto de celaza y contenido del envase

Celaza se presenta como un polvo blanco en un frasco ampolla de vidrio incoloro, que contiene 100 mg de azacitidina.

MANTENER FUERA DEL 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 (ANMAT).

Certificado N° 57.540

Elaborado en: Nazarre N° 3446/54, C.A.B.A.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, B1643AVK, Beccar, Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Fecha última revisión: Abril 2024



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-34408482- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N57.540

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 11:17:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 11:17:16 -03:00