

Maturus®

Azacitidina 100 mg

Pollo liofilizado para inyección

Vía de administración: SC/IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC07.

INDICACIONES

Síndrome mielodisplásico (SMD)

Maturus® está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de SMD, según la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillos (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con excesos de blastos (AREB), anemia refractaria con excesos de blastos en transformación (AREB-T), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos, provocando la hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea.

La concentración de la azacitidina que se requiere para la máxima inhibición de la metilación del ADN *in vitro*, no causa una supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función normal de los genes que son críticos para la diferenciación y la proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina causan la muerte de las células de división rápida, incluso las células cancerosas que no responden a los mecanismos de control. Las células que no están proliferando son relativamente insensibles a la azacitidina.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de azacitidina fueron estudiados en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico luego de la administración de una sola dosis de 75 mg/m² subcutánea (SC) o intravenosa (IV). La azacitidina se absorbe rápidamente luego de la administración SC, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml, luego de 0,5 horas. La biodisponibilidad relativa de azacitidina SC / IV fue de aproxi-madadamente 89%, basándose en el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática. El volumen medio de distribución luego de una dosis IV fue de 76 ± 26 l. El aclaramiento medio aparente fue de 167 ± 49 l/hora y la vida media luego de la administración SC fue de 41 ± 8 minutos. Los estudios publicados indican que la excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y sus metabolitos. Luego de la administración IV de ³-C-azacitidina a cinco pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulativa fue del 85% de la dosis radioactiva. La excreción fecal fue menor al 1% de la dosis radioactiva administrada eliminándose en un período de tres días. La excreción media de la radioactividad en la orina luego de una administración SC de ³-C-azacitidina fue del 50%. La vida media de eliminación de la radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fue similar luego de la administración SC e IV, de aproximadamente 4 horas.

Poblaciones especiales

No se estudiaron los efectos del deterioro renal o hepático, sexo, edad o raza sobre los parámetros farmacocinéticos de azacitidina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Primer ciclo de tratamiento

La dosis inicial recomendada de **Maturus®** para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos de laboratorio iniciales, es de 75 mg/m² en forma SC o IV, durante 7 días. Los pacientes deben ser premedicados para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis puede ser aumentada a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos luego de dos ciclos de tratamiento y si no se

producieron otros signos de toxicidad distintos que náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes sean tratados por lo menos durante 4 a 6 ciclos de terapia. Sin embargo, para observarse respuesta completa o parcial, se pueden requerir ciclos adicionales de tratamiento. La terapia puede continuar siempre que el paciente continúe beneficiéndose.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente, y si es necesario retrasar o reducir la dosis según se describe a continuación:

Ajuste de dosis basándose en los valores hematológicos

Para aquellos pacientes con valores basales (al inicio del tratamiento) de glóbulos blancos $\geq 3,0 \times 10^9/l$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/l$, se recomienda un ajuste de la dosis como se observa en la siguiente tabla, basándose en el recuento (nadir) en cualquier ciclo de terapia:

Recuentos Nadir		% de la dosis en el próximo ciclo
RAN (x 10 ⁹ /l)	Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	
<0,5	<25,0	50 %
0,5 - 1,5	25,0 - 50,0	67 %
>1,5	>50,0	100 %

Para aquellos pacientes, con recuentos basales de glóbulos blancos $<3,0 \times 10^9/l$, RAN $<1,5 \times 10^9/l$, o plaquetas $<75,0 \times 10^9/l$, el ajuste de la dosis debe basarse en los nadires y la celularidad de la biopsia de la médula ósea en el momento del nadir, según se indica a continuación, a menos que exista una clara mejoría en la diferenciación (que el porcentaje de granulocitos maduros sea mayor y el RAN también sea mayor que al comienzo del ciclo), al inicio del próximo ciclo, y en este caso la dosis del tratamiento deberá continuar.

% de disminución de nadir de glóbulos blancos o plaquetas en relación con los valores basales	Médula Ósea. Celularidad de la biopsia al tiempo del Nadir (%)		
	30 - 60	15 - 30	<15
	% dosis en el próximo ciclo		
50 - 75	100	50	33
>75	75	50	33

Si se observan valores bajos del nadir, definido en la tabla superior, el próximo ciclo de terapia debe ser administrado a los 28 días luego del comienzo del ciclo precedente, siempre y cuando los valores de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas sea >25% por encima del nadir y aumentando los valores. Si llegado el día 28 no se observa un incremento >25% por encima de las cifras mínimas, se deben realizar nuevos recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento >25% para el día 42, el paciente debe ser tratado con el 50% de la dosis planeada.

Ajuste de dosis basándose en la función renal y electrolitos séricos

De observarse disminuciones, sin explicación, en los valores de bicarbonato sérico (<20 mEq/l), la dosis debe ser disminuida en un 50% en el próximo ciclo. De manera similar, de observarse un aumento inexplicable de los valores de urea o creatinina sérica, el próximo ciclo debe posergarse hasta que los valores retornen a los valores normales o basales y la dosis debe ser disminuida en un 50% en el próximo ciclo.

Uso en pacientes geriátricos

La azacitidina y sus metabolitos se excretan en forma sustancial por los riñones y el riesgo de reacciones tóxicas de esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Habida cuenta que los pacientes ancianos pueden tener disminución de la función renal, se debe tener especial cuidado en la selección de la dosis y monitorear su función renal.

Preparación de Maturus®

Maturus® es una droga citotóxica y como cualquier compuesto potencialmente tóxico, se debe tener precaución en el manejo y preparación de las suspensiones.

Si una vez reconstituido, **Maturus®** entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona en forma inmediata y con abundante agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lavar generosamente con agua.

El vial de **Maturus®** es de uso único y no contiene conservantes. Cualquier porción no utilizada debe ser descartada. No guardar el producto sobrante para posteriores administraciones.

Instrucciones para la administración subcutánea

Maturus® debe ser reconstituido en forma aseptica con 4 ml de agua estéril para inyección. El diluyente debe ser inyectado lentamente dentro del frasco. Mezclar en forma vigorosa o girar el vial hasta que la suspensión sea uniforme. La suspensión puede ser turbia. La suspensión resultante tiene una concentración de 25 mg/ml de azacitidina. No se debe filtrar la suspensión después de la reconstitución. Si lo hace, podría remover la sustancia activa.

Preparación para la administración subcutánea inmediata

Las dosis mayores de 4 ml deben ser divididas entre dos jeringas en partes iguales. El producto puede ser mantenido a temperatura ambiente hasta una hora, pero debe ser administrado en un plazo máximo de una hora luego de la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea postergada

El producto reconstituido puede permanecer en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse en dos jeringas en partes iguales. El producto debe ser refrigerado inmediatamente y puede permanecer bajo

condiciones de refrigeración 2 °C a 8 °C durante un máximo de 8 horas. Luego de la remoción de las condiciones de refrigeración, se debe permitir que la suspensión se equilibre 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 debe ser resuspendido en forma inmediata antes de la administración. Para resuspender esta solución, se debe rotar en forma vigorosa la jeringa entre las palmas de las manos hasta que se obtenga una suspensión uniforme y turbia.

Matusus® se puede administrar por vía SC. Las dosis mayores de 4 ml deben ser divididas en dos jeringas iguales e inyectadas en dos sitios separados. Se deben alternar los sitios de aplicación (muslos, abdomen o brazo). Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas por lo menos a 2,5 cm de la última aplicación y nunca en áreas tensas, con equimosis, enrojecidas o duras.

Stabilidad de la suspensión

Matusus® una vez reconstituido para administración SC puede ser almacenado como máximo hasta una hora a 25 °C o hasta un máximo de 8 horas entre 2 °C y 8 °C.

Instrucciones para la administración intravenosa

Se debe reconstituir el número apropiado de viales de **Matusus®** para lograr la dosis deseada.

Cada frasco debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyección. Se debe agitar vigorosamente o rotar el vial hasta que todos los sólidos estén disueltos. La solución resultante contiene azacitidina en una concentración de 10 mg/ml. La solución debe ser limpia. Los productos para administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan.

Se debe retirar la cantidad necesaria de solución de **Matusus®** para la infusión e inyectarla en una bolsa de infusión de 50 a 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa

Matusus® es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones pueden aumentar la tasa de degradación de azacitidina y deben ser evitadas.

Administración Intravenosa

La solución de **Matusus®** se administra en forma intravenosa. La dosis total debe ser administrada en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial de **Matusus®**.

Establecimiento de la solución

La solución reconstituida de **Matusus®** para administración IV, puede almacenarse a 25 °C, pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

Matusus® está contraindicado:

En pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. En pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Anemia, neutropenia y trombocitopenia

El tratamiento con **Matusus®** se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Se deben realizar recuentos hematológicos completos para monitorear la respuesta al tratamiento y la toxicidad, como mínimo, antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Luego de la primera administración, la dosis en los ciclos subsiguientes debe ser disminuida o la aplicación postergada, basándose en el nadir y la respuesta hematológica obtenida.

Deterioro hepático severo preexistente

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad hepática, habida cuenta que la azacitidina es potencialmente hepatotóxica, sobre todo en pacientes con antecedentes de deterioro hepático. Los pacientes con carga tumoral extensa por metástasis pueden experimentar enfermedad hepática progresiva hasta llegar al coma y muerte, sobre todo en aquellos pacientes con valores basales de albúmina <30 g/l. La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos avanzados.

No se estudió la seguridad y eficacia de la azacitidina en pacientes con SMD y deterioro hepático.

Anormalidades renales

Las anomalías renales pueden variar desde el aumento de las concentraciones de creatinina sérica, hasta insuficiencia renal y muerte. Estas, fueron reportadas en pacientes tratados con azacitidina en forma IV en combinación con otros agentes quimioterápicos en pacientes sin diagnóstico de SMD. Además, se comunicaron episodios de acidosis tubular renal, definida como la disminución del bicarbonato sérico a <20 mEq/l asociado con la alcalinización de la orina e hipocalcemia (potasio sérico <3 mEq/l). Este cuadro se reportó en pacientes con LMC tratados con azacitidina y etopósido. Se debe disminuir la dosis de azacitidina o suspender el tratamiento ante disminuciones inexplicables en el bicarbonato sérico <20 mEq/l o aumento en la urea o creatinina sérica.

Los pacientes con deterioro renal, deben ser monitoreados estrechamente, habida cuenta que la azacitidina y sus

metabolitos son excretados principalmente por vía renal. La seguridad y eficacia de la azacitidina en pacientes con SMD y deterioro renal no se estudió.

Pruebas de laboratorio

Se debe solicitar, como mínimo, antes de cada ciclo; un recuento completo de glóbulos blancos para monitorear la respuesta y la toxicidad de la droga.

También deben solicitarse, antes del inicio del tratamiento, pruebas de la función hepática y la concentración de creatinina en suero.

Uso en hombres

Los hombres deben ser advertidos de no engendrar niños mientras reciben tratamiento con **Matusus®**. En estudios hechos con animales, el tratamiento en ratas y ratones macho antes de la concepción, dio como resultado un aumento en las pérdidas embrionfetales en las hembras apareadas.

Interacciones medicamentosas

No se realizaron estudios de interacciones de drogas con azacitidina.

Estudios *in vitro*, donde la azacitidina se incubó con fracciones de hígado humano indicaron que la droga puede ser metabolizada por el hígado. No se estudió si el metabolismo de la azacitidina puede ser afectado por inductores o inhibidores conocidos de las enzimas microsómicas.

Se demostró, en estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos, que la azacitidina en concentraciones superiores de 100 µM (IV, C_{max}=10,6 µM) no causa ninguna inhibición de las enzimas CYP2B6 y CYP2C8. No se conoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del sistema de la citocromo P450 (CYP).

Estudios *in vitro*, con cultivos de hepatocitos humanos, demostraron que la azacitidina, en concentraciones de 1,0 µM a 100 µM, no induce a las enzimas CYP 1A2, 2C19, o 3A4/5.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Se evaluó el potencial carcinogénico de la azacitidina en ratas y ratones. La azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra en una dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), administrado por vía intraperitoneal tres veces por semana, durante 52 semanas. También se reportó una mayor incidencia de tumores del sistema linforeticular, pulmón, glándula mamaria y piel en ratones tratados con azacitidina por vía intraperitoneal en una dosis de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), una vez por semana durante 50 semanas. Se realizó un estudio de tumorigénesis en ratas con una dosis entre 15 a 60 mg/m² dos veces por semana (aproximadamente entre el 20 al 80% de la dosis diaria recomendada en adultos en mg/m²) y se observó una mayor incidencia de tumores testiculares que en los controles.

Se evaluó el potencial mutagénico y clastogénico de la azacitidina *in vitro* con sistemas bacterianos de cepas de *Salmonella typhimurium* TA 100 y varias cepas de trpE8, cepas de *Escherichia coli* WP14 Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en un ensayo de mutación genética *in vitro* en células del linfoma del ratón y células linfoblásticas humanas; y en un ensayo *in vitro* de micronúcleo en células murina de linfoma L517Y y células embrionarias de hámster Sírio. La azacitidina fue mutágenica tanto en los sistemas celulares bacterianos como en los de mamíferos. Los efectos clastogénicos de la azacitidina fueron analizados mediante la inducción de micronúcleos de células L517Y y células embrionarias de hámster Sírio. La administración de azacitidina a ratones machos de 9,9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²) en forma diaria durante tres días antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas, dio como resultado una disminución en la fertilidad y una pérdida de las crías durante el subsiguiente desarrollo embrionario y posnatal. El tratamiento de ratas macho tres veces por semana, durante 11 o 16 semanas, con una dosis entre 15 a 30 mg/m² (aproximadamente el 20 al 40% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m²), dio como resultado una disminución del peso de los testículos y epidídimo y una disminución del recuento de espermatozoides, acompañado de una disminución en la tasa de embarazo y un aumento de la pérdida de embriones en las hembras apareadas. En estudios relacionados, las ratas macho tratadas durante 16 semanas con una dosis de 24 mg/m² produjeron un aumento en embriones anormales en ratas hembra apareadas, cuando fueron examinadas en el segundo día de gestación.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría D.

La azacitidina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales.

No hay estudios controlados y adecuados con azacitidina en mujeres embarazadas.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil, que eviten el embarazo durante el tratamiento con **Matusus®**. Si ésta droga se utiliza durante el embarazo o la mujer queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con azacitidina, se deben informar los potenciales riesgos para el feto.

Las mujeres que se encuentran en pareja con hombres que

están siendo tratados con Maturus® deben evitar el embarazo. Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones, demostraron un 44% de muertes embrionarias intrauterinas (aumento en la resorción), luego de una única aplicación intraperitoneal de 6 mg/m³ (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m³), de azacitidina en el décimo día de gestación. Se observaron anomalías en el desarrollo del sistema nervioso central en ratones, cuando recibieron una dosis de azacitidina durante o antes de la gestación con una dosis de 3 a 12 mg/m³ (aproximadamente entre el 4 y el 16% de la dosis diaria recomendada para humanos en mg/m³).

En ratas, la azacitidina fue claramente embiotóxica cuando se administró por vía intraperitoneal, entre los días 4 al 8 de gestación (pos implante) con una dosis de 6 mg/m³ (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m³), aunque el tratamiento en el periodo pre implante (en los días de gestación 1-3), no se reportaron efectos adversos sobre los embriones. La azacitidina causó múltiples anomalías fetales en ratas luego de la administración intraperitoneal de una dosis entre 3 a 12 mg/m³ (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m³), administrado en el día 9, 10, 11 o 12 de la gestación. En este estudio, la azacitidina, causó muerte fetal cuando se administró en una dosis entre 3 - 12 mg/m³ en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por camada disminuyó en un 9% con respecto a la dosis más alta en el 9º día de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías en el SNC (exencefalía/encefalocele), anomalías en extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, edema y anomalías costales).

Lactancia

No se sabe si la azacitidina o sus metabolitos son excretados por la leche materna.

Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche materna y por el potencial riesgo de tumorigénesis que mostró la azacitidina en estudios con animales y las potenciales reacciones adversas serias en infantes que tiene la misma, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento, tomando en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No se estableció la seguridad y efectividad de la azacitidina en la población pediátrica.

USO GERIÁTRICO

No se observaron diferencias en la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Además, no se reportaron diferencias relevantes en los reportes de reacciones adversas comunicadas en pacientes de 65 o más años, comparándolos con pacientes más jóvenes.

La azacitidina y sus metabolitos son excretados principalmente por los riñones, con lo cual el riesgo de reacciones adversas en respuesta a la droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal.

Habida cuenta que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de presentar una disminución de la función renal, es importante el monitoreo de la misma.

SEXO

No hay diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia de la azacitidina, relacionadas con el sexo.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se realizaron estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes, que podrían sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento por vía SC o IV, fueron: náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, fatiga, eritema en el sitio de inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más comunes por la vía IV, también incluyeron: petequias, escalofríos, debilidad muscular e hipocalcemia.

Las reacciones adversas, que requirieron intervención clínica, por vía IV o SC fueron (>2%):

Descontinuación del tratamiento: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia. Postergación en la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, neumonía, neutropenia febril.

Disminución en la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Habida cuenta que los ensayos clínicos fueron conducidos en una amplia variedad de condiciones, las tasas de las reacciones adversas observadas no pueden ser directamente comparadas con las tasas reportadas en otros ensayos clínicos y es posible que no se reflejen las frecuencias observadas en la práctica.

Los datos que se describen en las siguientes tablas reflejan la terapia con azacitidina en 443 pacientes con SMD tratados en 4 ensayos clínicos. El primer estudio fue un ensayo controlado

donde se administró la droga por vía SC. Los estudios 2 y 3 fueron estudios de una sola rama (un grupo con administración SC en un estudio y un grupo con administración IV en el otro estudio). El último estudio fue un ensayo aleatorizado internacional donde se utilizó la administración SC.

En los primeros tres estudios, 268 pacientes recibieron azacitidina; de los cuales, 116 pacientes fueron tratados con 6 ciclos (aproximadamente 6 meses) o más, y 60 pacientes fueron tratados por más de 12 ciclos (aproximadamente un año). Azacitidina fue estudiada en ensayos clínicos de cuidados de soporte o estudios clínicos no controlados (n=150 y 118, respectivamente). La población que recibió azacitidina en forma SC fueron 220 con un rango de edad entre 23 a 92 años (media 66,4 años), 68% fueron hombres, con diagnóstico de SMD o LMA. Las características de la población que recibió azacitidina por vía IV fueron: n=48 pacientes, con un rango de edad entre 35 a 81 años (media 63,1 años) 65% hombres. La mayoría de los pacientes recibieron entre 50 y 100 mg/m³.

En el estudio 4, un total de 175 pacientes con diagnóstico de SMD de alto riesgo (en su mayoría AREB y AREBT) recibieron azacitidina. De estos, 119 recibieron 6 o más ciclos y 63 recibieron 12 ciclos. La edad media de este grupo fue de 68,1 años (rango =42 a 83 años), el 74% fueron hombres. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis diaria de azacitidina de 75 mg/m³.

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas que ocurren al menos en un 5% de los pacientes tratados con azacitidina en forma SC, en los estudios 1 y 2. Los pacientes que recibieron azacitidina fueron tratados en promedio 11,4 meses, mientras que el grupo de observación fue de 6,1 meses.

**REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS CON MÁS FRECUENCIA
(≥5% DE TODOS LOS PACIENTES TRATADOS CON AZACITIDINA SC).**

ESTUDIOS 1 Y 2

	Número de pacientes (%)	
	Azacitidina N = 220	Observación N = 92
Desórdenes en el sistema hematológico y linfático		
Anemia	153 (69,5)	59 (64,1)
Anemia agravada	12 (5,5)	5 (5,4)
Neutropenia febril	36 (16,4)	4 (4,3)
Leucopenia	106 (48,2)	27 (29,3)
Neutropenia	71 (32,3)	10 (10,9)
Trombocitopenia	144 (65,5)	42 (45,7)
Desórdenes gastrointestinales		
Sensibilidad abdominal	26 (11,8)	1 (1,1)
Constipación	74 (33,6)	6 (6,5)
Diarrea	80 (36,4)	13 (14,1)
Sangrado gingival	21 (9,5)	4 (4,3)
Heces blandas	12 (5,5)	0
Hemorragia bucal	11 (5,0)	1 (1,1)
Náuseas	155 (70,5)	16 (17,4)
Estomatitis	17 (7,7)	0
Vómitos	119 (54,1)	5 (5,4)
Desórdenes generales		
Dolor de pecho	36 (16,4)	5 (5,4)
Equimosis en el sitio de inyección	31 (14,1)	0
Eritema en el sitio de inyección	77 (35,0)	0
Granuloma en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Dolor en el sitio de inyección	50 (22,7)	0
Cambios en la pigmentación en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Prurito en el sitio de inyección	15 (6,8)	0
Reacción en el sitio de inyección	30 (13,6)	0
Edema en el sitio de inyección	11 (5,0)	0
Letargia	17 (7,7)	2 (2,2)
Malestar	24 (10,9)	1 (1,1)
Pirexia	114 (51,8)	28 (30,4)
Infección e infestación		
Nasofaringitis	32 (14,5)	3 (3,3)
Neumonía	24 (10,9)	5 (5,4)
Infección en el tracto respiratorio superior	28 (12,7)	4 (4,3)
Lesión, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento		
Hemorragia pos procedimiento	13 (5,9)	1 (1,1)
Desórdenes en el metabolismo y nutrición		
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgias	49 (22,3)	3 (3,3)
Dolor en la pared torácica	11 (5,0)	0
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
Desórdenes en el sistema nervioso		
Vértigo	41 (18,6)	5 (5,4)
Cefalea	48 (21,8)	10 (10,9)
Desórdenes psiquiátricos		
Ansiedad	29 (13,2)	3 (3,3)
Insomnio	24 (10,9)	4 (4,3)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea	64 (29,1)	11 (12,0)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	11 (5,0)	1 (1,1)
Equimosis	67 (30,5)	14 (15,2)
Eritema	37 (16,8)	4 (4,3)
Rash	31 (14,1)	9 (9,8)
Nódulos en la piel	11 (5,0)	1 (1,1)
Urticaria	13 (5,9)	1 (1,1)
Desórdenes vasculares		
Hematoma	19 (8,6)	0
Hipotensión	15 (6,8)	2 (2,2)
Petequias	52 (23,6)	8 (8,7)

En la siguiente tabla se observan las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con azacitidina. La duración del tratamiento con azacitidina fue mayor (promedio 12,2 meses) comparada

con el mejor tratamiento de soporte (promedio 7,5 meses).

**REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS CON MÁS FRECUENCIA
(≥5% DE TODOS LOS PACIENTES TRATADOS CON AZACITIDINA
Y PORCENTAJE CON REACCIONES DE GRADO 3/4
SEGÚN LOS CRITERIOS CTC DEL NCI ESTUDIO 4)**

	Número de pacientes (%)			
	Cualquier grado		Grado 3/4	
	Azacitidina N = 175	BSC* N = 102	Azacitidina N = 175	BSC* N = 102
Desórdenes del sistema hematológico y linfático				
Anemia	90 (51,4)	45 (44,1)	24 (13,7)	9 (8,8)
Neutropenia febril	24 (13,7)	10 (9,8)	22 (12,6)	7 (6,9)
Leucopenia	32 (18,3)	2 (2,0)	26 (14,9)	1 (1,0)
Neutropenia	115 (65,7)	29 (28,4)	107 (61,1)	22 (21,6)
Trombocitopenia	122 (69,7)	35 (34,3)	102 (58,3)	29 (28,4)
Desórdenes gastrointestinales				
Dolor abdominal	22 (12,6)	7 (6,9)	7 (4,0)	0
Constipación	88 (50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Dispepsia	10 (5,7)	2 (2,0)	0	0
Náuseas	84 (48,0)	12 (11,8)	3 (1,7)	0
Vómitos	47 (26,9)	7 (6,9)	0	0
Desórdenes generales				
Fatiga	42 (24,0)	12 (11,8)	6 (3,4)	2 (2,0)
Equisisosis en el sitio de inyección	9 (5,1)	0	0	0
Eritema en el sitio de inyección	75 (42,9)	0	0	0
Hematoma en el sitio de inyección	11 (6,3)	0	0	0
Induración en el sitio de inyección	9 (5,1)	0	0	0
Dolor en el sitio de inyección	33 (18,9)	0	0	0
Rash en el sitio de inyección	10 (5,7)	0	0	0
Reacción en el sitio de inyección	51 (29,1)	0	1 (0,6)	0
Pirexia	53 (30,3)	18 (17,6)	8 (4,6)	1 (1,0)
Infecciones e infestaciones				
Rinitis	10 (5,7)	1 (1,0)	0	0
Infección en el tracto respiratorio superior	16 (9,1)	4 (3,9)	3 (1,7)	0
Infección en el tracto urinario	15 (8,6)	3 (2,9)	3 (1,7)	0
Desórdenes del metabolismo y nutrición				
Disminución de peso	14 (8,0)	0	1 (0,6)	0
Hipocalémica	11 (6,3)	3 (2,9)	3 (1,7)	3 (2,9)
Desórdenes del sistema nervioso				
Latarea	13 (7,4)	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Desórdenes psiquiátricos				
Ansiedad	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Insomnio	15 (8,6)	3 (2,9)	0	0
Desórdenes renales y urinarios				
Hematuria	11 (6,3)	2 (2,0)	4 (2,3)	1 (1,0)
Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastinales				
Disnea	26 (14,9)	5 (4,9)	6 (3,4)	2 (2,0)
Disnea de ejercicio	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Dolor faringolaringeo	11 (6,3)	3 (2,9)	0	0
Desórdenes en la piel y el tejido subcutáneo				
Eritema	13 (7,4)	3 (2,9)	0	0
Petequias	20 (11,4)	4 (3,9)	2 (1,1)	0
Prurito	21 (12,0)	2 (2,0)	0	0
Rash	18 (10,3)	1 (1,0)	0	0
Desórdenes vasculares				
Hipertensión	15 (8,6)	4 (3,9)	2 (1,1)	2 (2,0)

*BSC: Mejores cuidados de soporte (Best supportive care).

Al administrar en forma SC azacitidina, las reacciones adversas fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación y reacción/eritema en el sitio de inyección. Estas reacciones aumentan en su incidencia con mayores dosis de azacitidina. Las reacciones adversas tienden a ser más pronunciadas en el primer y segundo ciclo con azacitidina SC, comparados con los ciclos más tardíos, dentro de los cuales se incluyen: trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema, dolor, equimosis, reacción en el sitio de inyección, constipación, pectequias, vértigo, ansiedad, hipocalémica e insomnio. No parecería que las reacciones adversas puedan aumentar en frecuencia a través del tratamiento. Generalmente, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre la vía IV o SC. Las reacciones adversas que se asociaron específicamente con la ruta IV incluyen: reacciones en el sitio de infusión (eritema o dolor) y reacciones en el sitio del catéter (infección, eritema o hemorragia).

En los estudios clínicos con azacitidina, tanto por vía SC o IV, las siguientes reacciones adversas se reportaron con una frecuencia <5%:

Desórdenes del sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, falla de la médula ósea, pancitopenia, esplenomegalia.

Desórdenes cardíacos: Fibrilación auricular, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía congestiva.

Desórdenes oculares: Hemorragia.

Desórdenes gastrointestinales: Diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, absceso perirectal.

Desórdenes generales: Hemorragia en el sitio del catéter, deterioro del estado físico general, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Desórdenes hepatobiliarias: Colecistitis.

Desórdenes del sistema immune: Shock anafiláctico, hipersensibilidad. **Infecciones e infestaciones:** Absceso en miembros, infecciones por bacterias, celulitis, blasticomicosis, infección en el sitio de inyección, sepsis por Klebsiella, sepsis por neutropenia, faringitis estreptocócica, neumonía por Klebsiella, sepsis, shock séptico, bacteriemia por Staphylococcus, infección estafilocócica, toxoplasmosis.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Deshidratación.

Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo: Empeoramiento del dolor óseo, debilidad muscular, dolor de cuello.

Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas: Leucemia cutis.

Desórdenes del sistema nervioso: Hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragia intracraneal.

Desórdenes renales y urinarios: Falla renal, dolor lumbar.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Hemoptisis, infiltración pulmonar, neumonitis, distress respiratorio.

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: Pioderma gangrenoso, rash, prurito, induración de la piel.

Procedimientos quirúrgicos y médicos: Colecistectomía.

Desórdenes vasculares: Hipotensión ortostática.

Reportes poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se comunicaron durante el período de farmacovigilancia. Habida cuenta que estas reacciones adversas fueron reportadas en forma voluntaria sobre una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar realmente su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

- Enfermedad del intersticio pulmonar

- Síndrome de lisis tumoral

- Necrosis en el sitio de inyección

- Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril).

SOBREDOSIFICACIÓN

Sólo se reportó un paciente con sobredosis de azacitidina. El paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos, luego de una sola dosis de azacitidina por vía IV, de aproximadamente 290 mg/m² (cerca de 4 veces de la dosis recomendada). Los eventos se resolvieron sin dejar secuelas y se administró la dosis correcta el día subsiguiente. De ocurrir un evento de sobredosisificación, el paciente debe ser monitoreado con recuento de glóbulos blancos y debe recibir terapia de soporte, de ser necesario. No hay antídoto específico para la sobredosisificación de azacitidina.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com. Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57356.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 2448/14.

Código: 430PRA

Fecha de última revisión: Julio 2018



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com