

Maturus® Azacitidina 100 mg

Polvo liofilizado para inyección

Vía de administración: SC/IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUAL-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC07.

INDICACIONES

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

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedio 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMCM) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- LMA con >30% de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea (SC) de una dosis única de 75 mg/m², azacitidina se absorbió rápidamente; produciendo concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración (el primer punto de extracción de muestras). La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía SC en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m²) fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC). El AUC y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de la administración de azacitidina por vía SC fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución

Después de la administración por vía intravenosa (IV), el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Metabolismo

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y 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), azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una vida media de eliminación (t_{1/2}) de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía SC. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración SC de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y SC de ¹⁴C-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, del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de azacitidina.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía SC. Tras la administración por vía SC de una dosis única de 75 mg/m², los valores de exposición medios (AUC y C_{max}) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21%, un 15-27% y un 41-66%, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitoree la toxicidad en estos pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Farmacogenómica

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con azacitidina se debe iniciar y monitorizar 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 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, seguidos de 21 días de reposo (ciclos de 28 días).

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 produjeron 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 beneficiándose.

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

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática y determinar 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 en un ciclo determinado (nadir) si el recuento de plaquetas es ≤ 50,0 × 10⁹/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≤ 1 × 10⁹/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 ≥ recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial – recuento nadir])).

Ajuste de dosis basándose en los valores hematológicos

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos > 3,0 × 10⁹/l y RAN > 1,5 × 10⁹/l, y recuento plaquetario > 75,0 × 10⁹/l) antes del primer tratamiento

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento se debe retrasar 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 se debe reducir según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos Nadir		% de la dosis en el próximo ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN (x 10 ⁹ /l)	Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50 %
> 1,0	> 50,0	100 %

*Recuperación = recuento ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir])

Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos (es decir, leucocitos < 3,0 × 10⁹/l o RAN < 1,5 × 10⁹/l o recuento plaquetario < 75,0 × 10⁹/l) antes del primer tratamiento

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

Si la disminución del recuento leucocitario, del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50% con respecto al recuento antes del tratamiento y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina se debe retrasar 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, se debe determinar la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50%, no se debe efectuar

un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es $\leq 50\%$, el tratamiento se debe retrasar y la dosis se debe disminuir según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
	Recuperación* ≤ 21 días	Recuperación* > 21 días
	% dosis en el próximo ciclo	
15-50%	100	50
$< 15\%$	100	33

*Recuperación = recuento \geq recuento nadir + $(0.5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con 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 se debe disminuir 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 se debe retrasar hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales y la dosis se debe disminuir en un 50% en el siguiente ciclo de tratamiento.

Pacientes con 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 contraindicada 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. No se dispone de datos.

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 aséptica 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.

Maturus® 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.

Estabilidad de la suspensión

Maturus® 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 y 8°C.

Instrucciones para la administración intravenosa

Se debe reconstituir el número apropiado de viales de **Maturus®** 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 límpida. 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 **Maturus®**

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

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

Administración intravenosa

La solución de **Maturus®** 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 **Maturus®**.

Estabilidad de la solución

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

CONTRAINDICACIONES

Maturus® está contraindicado:

En pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

Durante la lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Anemia, neutropenia y trombocitopenia

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia (especialmente en los 2 primeros ciclos). 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 subsecuentes debe ser disminuida o la aplicación postergada, basándose en el nadir y la respuesta hematológica obtenida.

Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

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.

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.

Se debe informar al paciente que debe notificar inmediatamente al médico la aparición de oliguria y/o anuria.

Pruebas de laboratorio

Se debe solicitar, como mínimo, al iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo: pruebas de función hepática, determinaciones de creatinina plasmática, bicarbonato sérico y recuentos sanguíneos completos para monitorear la respuesta y la toxicidad de la droga.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios de registro; 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 cardíacos con azacitidina. Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con **Maturus®** 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. Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoides endovenosos 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 medicamentosas

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

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con azacitidina.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocleje), 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.

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 **Maturus®**. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 6 meses luego de finalizar el tratamiento. Si esta 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. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes masculinos que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y prolongarlo al menos 3 meses luego de finalizar el mismo.

Maturus® no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas de tratamiento deben sopesarse frente a los posibles riesgos para el feto en cada caso concreto.

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 la génesis de tumores 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.

Maturus® está contraindicado en la lactancia

Sexo

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

Efectos 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

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 de registro fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios.

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥10%) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina en un estudio 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 la 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 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 pos-comercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN PACIENTES CON SMD O LMA TRATADOS CON AZACITIDINA (ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIENCIA POS-COMERCIALIZACIÓN)		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica) Nasofaringitis
	Frecuentes	Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica) Sepsis neutropénica* Infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis) Infección de las vías urinarias Celulitis Diverticulitis Infección micótica oral Sinusitis Faringitis Rinitis Herpes simple Infección cutánea
	Frecuencia no conocida	Fascitis necrotizante*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Síndrome de diferenciación*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Anemia
	Frecuentes	Panцитopenia* Insuficiencia medular
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia Pérdida del apetito Hipopotasemia
	Frecuentes	Deshidratación
	Raras	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Estado de confusión Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Mareos
	Frecuentes	Hemorragia intracraneal* Síncope Somnolencia Letargo
Trastornos oculares	Frecuentes	Hemorragia ocular Hemorragia conjuntival
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Derrame pericárdico
	Poco frecuentes	Pericarditis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión* Hipertensión Hipotensión ortostática Hematoma

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuentes	Disnea Epistaxis
	Frecuentes	Derrame pleural Disnea de esfuerzo Dolor faringolaríngeo
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal) Hemorragia hemorroidal Estomatitis Hemorragia gingival Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática* Coma hepático progresivo
	Muy frecuentes	Petequias Prurito (incluye prurito generalizado) Exantema Equimosis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Púrpura Alopecia Urticaria Eritema Exantema macular
	Poco frecuentes	Dermatitis neutrofílica febril aguda Fioderma gangrenoso
	Frecuencia no conocida	Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgias Dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)
	Frecuentes	Espasmos musculares Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal* Hematuria Elevación de la creatinina sérica
	Poco frecuentes	Acidosis tubular renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia* Fatiga Astenia Dolor torácico Eritema en el lugar de inyección Dolor en el lugar de inyección Reacción (no especificada) en el lugar de inyección
	Frecuentes	Equimosis, Hematoma, Induración, Exantema, Prurito, Inflamación Decoloración Nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección) Malestar Escalofríos Hemorragia en el lugar del catéter
	Raras	Necrosis en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de peso

* = rara vez se han notificado casos mortales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron 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 (p. 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 del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves como sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. 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 azacitidina. 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 de registro, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea

pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). 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 pos-comercialización.

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 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.

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 un ensayo clínico).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado 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 sobredosificación, 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 sobredosificación de azacitidina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767/4808-2655

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

Se considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a: **Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200 | farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar 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.

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted observar.

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°: 8559/24 .

Fecha de última revisión: Septiembre 2024

Código: 430PRA/2



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com