

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

**VIDAZA<sup>®</sup>**  
**AZACITIDINA 100 mg**  
**Liofilizado para Suspensión Inyectable**  
**Para administración subcutánea y endovenosa**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada vial contiene:

Azacitidina.....100 mg

Excipientes: Manitol.....100mg

Luego de la reconstitucion, para administracion subcutanea, cada ml de la suspension contiene 25 mg de azacitidina.

Luego de la reconstitucion, para administracion intravenosa, cada ml de la solucion contiene 10 mg de azacitidina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente Antineoplásico

Código ATC: **L01BC07**

**INDICACIONES**

Vidaza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos, que no sean aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), con:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedio 2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS),
- Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) con entre 10-29% de blastos en la médula sin trastorno mieloproliferativo,
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con entre 20-30 % de blastos y displasia multilineal de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En LMA con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.

**ACCION FARMACOLÓGICA**

## Propiedades farmacodinámicas

### Mecanismo de acción

Se cree que la Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos a través de múltiples mecanismos, incluyendo citotoxicidad sobre células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN. Los efectos citotóxicos de azacitidina podrían resultar de mecanismos múltiples, incluyendo inhibición del ADN, síntesis del ARN y de proteínas, incorporación al ARN y ADN, y activación de las vías de daño del ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina al ADN resulta en la inactivación de metiltransferasas del ADN que genera hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados de forma aberrante involucrados en la regulación del ciclo de células normales, las vías de diferenciación y de muerte podrían dar como resultado una reexpresión de genes y restauración de las funciones de supresión del cáncer para las células cancerígenas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN versus la citotoxicidad u otras actividades de azacitidina para los resultados clínicos.

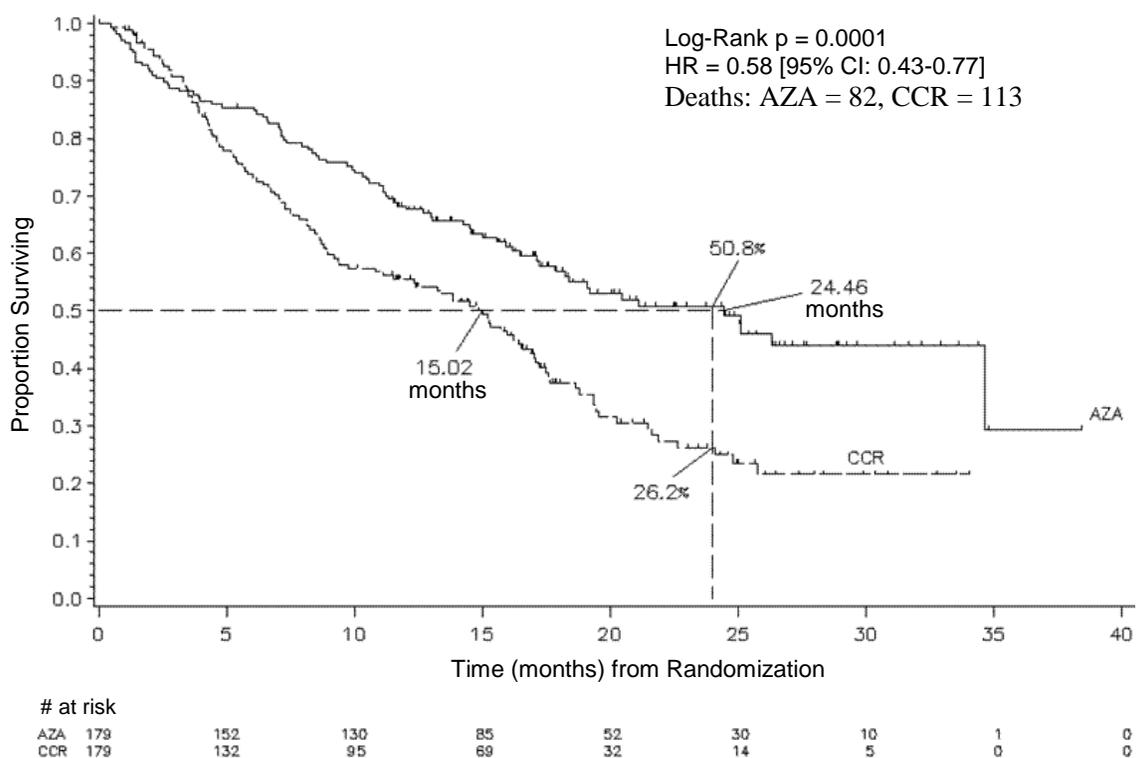
### Eficacia y seguridad clínica

#### *Población adulta (SMD, LMMC y LMA [20-30 % de blastos en la médula])*

La eficacia y seguridad de Vidaza se estudiaron en un estudio comparativo internacional, multicéntrico, controlado, abierto, randomizado, de grupo paralelo, de fase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) en pacientes adultos con: SMD intermedio-2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS), anemia refractaria con blastos en exceso (RAEB), anemia refractaria con blastos en exceso en transformación (RAEB-T) y leucemia mielomonocítica crónica modificada (mCMML) de acuerdo con el sistema francés-estadounidense-británico (FAB) de clasificación. Los pacientes con RAEB-T (21-30 % de blastos) hoy en día están considerados como pacientes con LMA bajo el sistema de clasificación actual de la OMS. La azacitidina junto con los mejores cuidados paliativos (BSC, por su sigla en inglés) (n = 179) fue comparada con los regímenes convencionales de cuidado (CCR). Los CCR consistían en únicamente BSC (n = 105), citarabina de dosis bajas más BSC (n = 49) o quimioterapia de inducción estándar junto con BSC (n = 25). Los pacientes fueron preseleccionados por sus médicos a 1 de 3 CCR previos a la

randomización. Los pacientes recibieron este régimen preseleccionado si no fueron randomizados a Vidaza. Como parte de los criterios de inclusión, se requería que los pacientes tengan un estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncólogos del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0-2. Los pacientes con SMD secundario fueron excluidos del estudio. El criterio de evaluación primario del estudio fue la sobrevida global. Vidaza fue administrado en una dosis subcutánea de 75 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 7 días, seguidos de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días) por una mediana de 9 ciclos (rango = 1-39) y un promedio de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (ITT), la edad promedio fue de 69 años (rango: entre 38 y 88 años).

En el análisis ITT de 358 pacientes (179 con azacitidina y 179 con CCR), el tratamiento con Vidaza fue asociado con la mediana de sobrevida de 24,46 meses versus la de 15,02 meses para aquellos que reciben tratamiento CCR, una diferencia de 9,4 meses con un valor p de log rank estratificado de 0,0001. El Hazard ratio (HR) para el efecto del tratamiento fue de 0,58 (IC del 95 %: 0,43; 0,77). Los índices de sobrevida de dos años fueron de 50,8% en pacientes que recibieron azacitidina *versus* un 26,2 % en pacientes que recibieron CCR (p < 0,0001).



REFERENCIAS = AZA = azacitidina; CCR = regímenes convencionales de cuidado; CI = intervalo de confianza; HR = Hazard Ratio;

Los beneficios de sobrevida de Vidaza fueron consistentes independientemente de la opción de tratamiento CCR (BSC solo, citarabina en dosis bajas más BSC o quimioterapia estándar de inducción más BSC) utilizada en el grupo de control.

Cuando los subgrupos citogenéticos de IPSS fueron analizados, se observaron hallazgos similares en términos de la mediana de sobrevida general en todos los grupos (citogenética buena, intermedia, mala, incluida monosomía 7).

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

El tratamiento con Vidaza se asoció con una mediana de tiempo transcurrido hasta la muerte o transformación a LMA de 13,0 meses versus de 7,6 meses para aquellos que reciben tratamiento CCR, una mejora de 5,4 meses con un valor p estratificado de log-rank de 0,0025.

El tratamiento con Vidaza también estuvo asociado con una reducción en citopenias, y sus síntomas relacionados. El tratamiento con Vidaza llevó a una disminución de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. De los pacientes en el grupo de azacitidina que fueron dependientes de las transfusiones de glóbulos rojos al inicio, el 45,0% de estos pacientes se volvieron independientes de las transfusiones de glóbulos rojos durante el período de tratamiento, en comparación con el 11,4% de los pacientes en los grupos combinados de CCR (una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) de 33,6% (IC del 95 %: 22,4; 44,6). En pacientes que fueron dependientes de las transfusiones de glóbulos rojos en la línea de base y se volvieron independientes, la mediana de duración de la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue de 13 meses en el grupo de azacitidina.

La respuesta fue evaluada por el investigador o por el Comité Independiente de Revisión (IRC, por sus siglas en inglés). La respuesta total (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]), según se determinó el investigador, fue del 29% en el grupo de azacitidina y del 12% en el grupo combinado de CCR ( $p = 0,0001$ ). La respuesta total (RC + RP), según determinó el IRC en

AZA PH GL 2003 CL 001, fue del 7 % (12/179) en el grupo de azacitidina en comparación con el 1 % (2/179) en el grupo CCR combinado ( $p = 0,0113$ ). Las diferencias entre las evaluaciones de respuesta del IRC y del investigador fueron una consecuencia de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés) que requirieron una mejora en los recuentos en sangre periférica y en el mantenimiento de estas mejoras por un mínimo de 56 días. También se demostró un beneficio de sobrevida en pacientes que no habían adquirido una respuesta completa/parcial luego del tratamiento con azacitidina. La mejora hematológica (mayor o menor), según determinó el IRC, se logró en el 49% de los pacientes que recibieron azacitidina en comparación con el 29% de los pacientes tratados con CCR combinados ( $p < 0,0001$ ).

En pacientes con una o más anormalidades citogenéticas en la línea de base, el porcentaje de pacientes con una respuesta citogenética mayor fue similar en los grupos de azacitidina y de CCR combinados. La respuesta citogenética menor fue más alta y estadísticamente significativa ( $p = 0,0015$ ) en el grupo de azacitidina (34%) en comparación con el grupo CCR (10%).

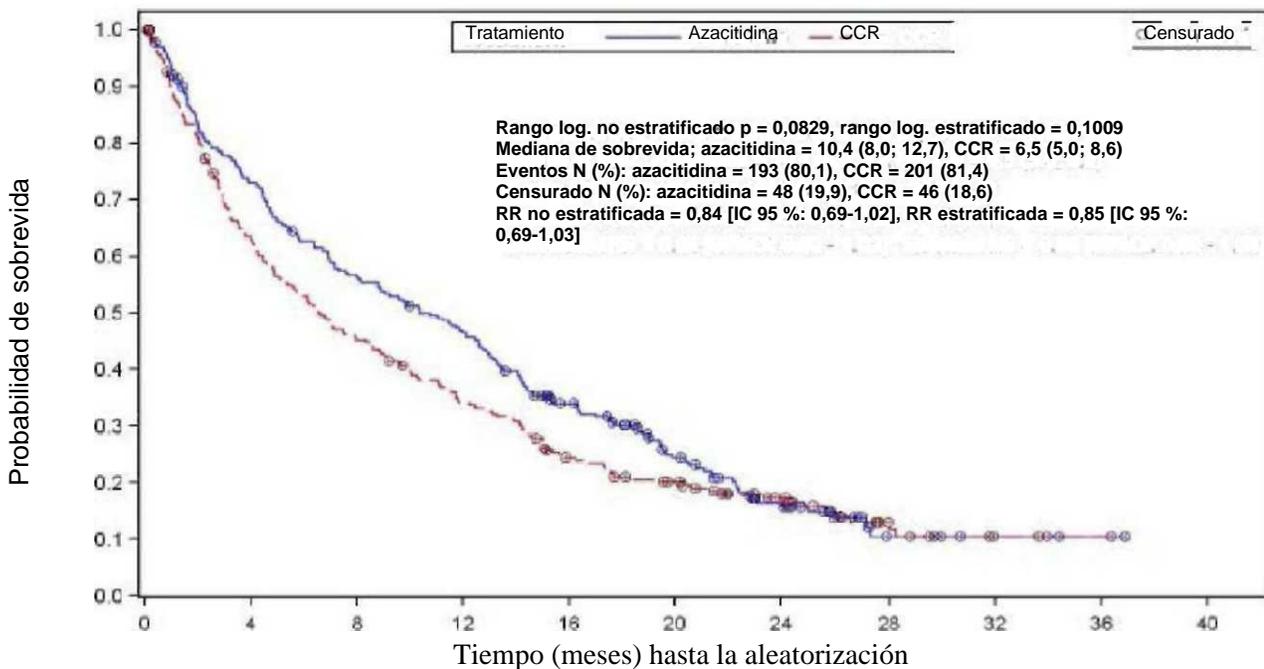
*Población adulta de 65 años o más con LMA con > 30% blastos en la médula*  
Los resultados que se presentan más abajo representan la población de análisis con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) estudiada en AZA-AML-001 (ver sección Indicaciones Terapéuticas la indicación aprobada ).

La eficacia y la seguridad de Vidaza se estudiaron en un estudio en fase 3 internacional, multicéntrico, controlado, abierto y en grupos paralelos en pacientes de 65 años o más a quienes se había diagnosticado LMA de novo o secundaria con >30 % de blastos en la médula, de acuerdo con la clasificación de la OMS, y que no eran elegibles para un HSCT. Vidaza más BSC (n = 241) se comparó con las CCR. Las CCR consistieron en BSC solo (n = 45), citarabina en dosis baja más BSC (n = 158) o quimioterapia intensiva estándar con citarabina y antraciclina más BSC (n = 44). Los pacientes fueron preseleccionados por su médico a 1 de las 3 CCR antes de la aleatorización. Los pacientes recibieron este régimen preseleccionado si no eran aleatorizados a Vidaza. Como parte de los criterios de inclusión, se requería que los pacientes tuvieran un estado funcional según la escala del ECOG de 0-2 y anomalías citogenéticas de riesgo bajo o intermedio. El criterio de valoración principal del estudio fue la sobrevida global.

Vidaza se administró como una dosis SC de 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 6 ciclos (rango: de 1 a 28), los pacientes con solo BSC durante una mediana de 3 ciclos (rango: de 1 a 20), pacientes con citarabina en dosis baja durante una mediana de 4 ciclos (rango de 1 a 25) y pacientes con quimioterapia intensiva estándar durante una mediana de 2 ciclos (rango: de 1 a 3, ciclo de inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación).

Los grupos Vidaza y CCR fueron comparables en cuanto a parámetros basales. La mediana de edad de los sujetos fue 75,0 años (rango: de 64 a 91 años); el 75,2 % de los pacientes eran caucásicos y el 59,0 %, hombres. En el basal, el 60,7 % se clasificó como LMA no especificada de otra manera; el 32,4 % como LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia; el 4,1 % como neoplasias mieloides relacionadas con la terapia y el 2,9 % como LMA con anomalías genéticas recurrentes, según la clasificación de la OMS.

En el análisis ITT de 488 pacientes (241 Vidaza y 247 CCR), el tratamiento con Vidaza se asoció con una mediana de sobrevida de 10,4 meses *versus* 6,5 meses en los que recibieron tratamiento CCR, una diferencia de 3,8 meses, con un valor de p con la prueba de rango logarítmico estratificado de 0,1009 (bilateral). La razón de riesgos con respecto al efecto del tratamiento fue 0,85 (IC 95 % = 0,69; 1,03). Las tasas de sobrevida de un año fueron 46,5 % en pacientes que recibieron Vidaza *versus* 34,3 % en pacientes que recibieron CCR.



# en riesgo	47	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
PCC	41	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0
Azacitidina											

El modelo de Cox PH ajustado en cuanto a factores pronósticos

preespecificados definió una RR para Vidaza versus CCR de 0,80 (IC 95%= 0,66; 0,99;  $p = 0,0355$ ).

Además, si bien el estudio no tenía suficiente poder para demostrar una diferencia estadísticamente significativa al comparar azacitidina con los grupos de tratamiento CCR preseleccionados, la supervivencia de los pacientes tratados con Vidaza fue más prolongada en comparación con la supervivencia lograda con las opciones de tratamiento CCR BSC solo, citarabina en dosis bajas más BSC, y fue similar en comparación con la supervivencia alcanzada con la quimioterapia intensiva estándar más BSC.

En todos los subgrupos preespecificados de edad ( $[ <75$  años y  $\geq 75$  años], sexo, raza, estado funcional del ECOG [0 o 1 y 2], riesgo citogenético basal [escaso e intermedio], región geográfica, clasificación de la OMS de la LMA [incluyendo LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia], recuento de glóbulos blancos basales [ $\leq 5 \times 10^9/L$  y  $>5 \times 10^9/L$ ], blastos en la médula ósea basales [ $\leq 50\%$  y  $>50\%$ ] y antecedentes de SMD), hubo una tendencia al beneficio de supervivencia global a favor de Vidaza. En algunos subgrupos preespecificados, la RR de supervivencia global alcanzó significancia estadística incluyendo pacientes con riesgo citogenético bajo, pacientes con LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, pacientes  $< 75$  años, pacientes femeninas y pacientes blancos.

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], según fue determinada por el CRI, fue 27,8 % en el grupo Vidaza y 25,1 % en el grupo CCR combinado ( $p = 0,5384$ ). En pacientes que lograron la RC o la RCi, la mediana de duración de la remisión fue 10,4 meses (IC 95 % = 7,2; 15,2) en los sujetos tratados con Vidaza y 12,3 meses (IC 95 % = 9,0; 17,0) en los sujetos tratados con CCR. Asimismo, se demostró un beneficio de supervivencia en pacientes que no habían logrado una respuesta completa con Vidaza en comparación con los CCR.

El tratamiento con Vidaza mejoró el recuento de sangre periférica y llevó a una

reducción en la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. Se consideraba que un paciente era dependiente de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas en el basal si el sujeto recibía una transfusión de glóbulos rojos o plaquetas o más durante los 56 días (8 semanas) a la aleatorización o antes de esta, respectivamente. Se consideraba que un paciente era independiente de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas durante el período de tratamiento si el sujeto no recibía transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas durante cualquiera de los 56 días consecutivos durante el período de informe, respectivamente.

De los pacientes del grupo Vidaza que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos en la línea de base, el 38,5 % (IC 95 % = 31,1; 46,2) dejó de ser dependiente de estas durante el período de tratamiento en comparación con el 27,6 % (IC 95 % = 20,9; 35,1) de los pacientes de los grupos CCR combinadas. En los pacientes que eran dependientes de transfusiones de glóbulos rojos en basal y lograron la independencia de transfusiones durante el tratamiento, la mediana de duración de la independencia de transfusiones de glóbulos rojos fue 13,9 meses en el grupo Vidaza y no se alcanzó en el grupo CCR

De los pacientes del grupo Vidaza que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en la línea de base, el 40,6 % (IC 95 % = 30,9; 50,8) dejaron de ser dependientes de estas durante el período de tratamiento en comparación con el 29,3 % (IC 95 % = 19,7; 40,4) de los pacientes de los grupos CCR combinadas. En los pacientes que eran dependientes de transfusiones de plaquetas en el basal y lograron la independencia de transfusiones durante el tratamiento, la mediana de duración de la independencia de transfusión de plaquetas fue 10,8 meses en el grupo Vidaza y 19,2 meses en el grupo CCR.

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por sus siglas en inglés) se evaluó usando el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C 30, por sus siglas en inglés). Los datos de calidad de vida relacionada con la salud pudieron analizarse en un subconjunto de toda la población del ensayo. Si bien hay limitaciones en el análisis, los datos disponibles sugieren que los pacientes no experimentan un deterioro significativo de la calidad de vida durante el tratamiento con Vidaza

### *Población pediátrica*

El estudio AZA-JMML-001 fue un estudio de fase 2, internacional, multicéntrico y abierto para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la actividad de Vidaza antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos con LMMJ o SMD avanzados de nuevo diagnóstico. El objetivo principal del estudio clínico fue evaluar el efecto de Vidaza sobre la tasa de respuesta el día 28 del ciclo 3.

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

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

En el grupo del estudio de LMMJ, se incluyó a 18 pacientes (13 mutaciones somáticas del *PTPN11*, 3 del *NRAS*, 1 del *KRAS* y 1 diagnóstico clínico de neurofibromatosis de tipo 1 [*NF-1*]). Dieciséis pacientes completaron 3 ciclos de tratamiento y 5 de ellos completaron 6 ciclos. Un total de 11 pacientes con LMMJ presentaron una respuesta clínica el día 28 del ciclo 3, de estos 11 sujetos, 9 (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 Vidaza, 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 (HSCT, por sus siglas en inglés).

De 18 pacientes, 17 procedieron al TCMH (HSCT, por sus siglas en inglés).

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 Vidaza antes del TCMH (HSCT, por sus siglas en inglés) mejora la supervivencia global en pacientes con LMMJ.

El estudio AZA-AML-004 fue un estudio de fase 2, multicéntrico y abierto para evaluar la seguridad, la farmacodinamia y la eficacia de Vidaza 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/m<sup>2</sup> de Vidaza 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 Vidaza en la LMA pediátrica.

Ver la sección Reacciones Adversas para consultar la información sobre seguridad.

## **FARMACOCINETICA**

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidina se absorbió rápidamente; produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración (el primer punto de extracción de muestras). La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup>) fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC).

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribución

Luego de la administración intravenosa, el volumen promedio de distribución fue de  $76 \pm 26$  l, y el clearance sistémico fue de  $147 \pm 47$  l/h.

### Biotransformación

A partir de la información obtenida *in vitro*, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYPs, por sus siglas en inglés), UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs), sulfotransferasas (SULTs) y glutatión-transferasas (GSTs, por sus siglas en inglés).

Azacitidina sufre hidrólisis espontánea y deaminación mediada por citidina deaminasa. En las fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo cual 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  $1,0 \mu\text{M}$  a  $100 \mu\text{M}$  (esto es, aproximadamente 30 veces más que las concentraciones que se pueden alcanzar clínicamente), azacitidina no induce los citocromos CYP 1A2, 2C19, o 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), la azacitidina hasta  $100 \mu\text{M}$  no produce inhibición. Por lo tanto, es poco probable la inducción o la inhibición de la enzima CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

### Eliminación

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma con una vida media promedio de eliminación ( $t_{1/2}$ ) luego de la administración subcutánea de  $41 \pm 8$  minutos. No ocurre ninguna acumulación luego de la administración subcutánea de  $75 \text{ mg/m}^2$  de azacitidina una vez por día durante 7 días. La excreción urinaria es la vía primaria de eliminación de azacitidina y/o sus metabolitos. Luego de la administración intravenosa y subcutánea de  $^{14}\text{C}$ -azacitidina, se recuperó el 85 y 50% de la radioactividad administrada en la orina respectivamente mientras que el  $< 1\%$  se recuperó en las heces.

## Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia hepática (ver sección: Posología dosificación y administración), género, edad o raza en la farmacocinética de azacitidina.

### *Población pediátrica*

En el estudio AZA-JMML-001, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 10 pacientes pediátricos con SMD y 18 con LMMJ el día 7 del ciclo 1 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

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<sup>2</sup>, Vidaza alcanzó rápidamente la C<sub>máx</sub> en un plazo de 0,083 horas en las poblaciones de SMD y LMMJ. Las medias geométricas de C<sub>máx</sub> fueron 1797,5 ng/mL y 1066,3 ng/mL, y las medias geométricas del AUC<sub>0-∞</sub> 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 Vidaza 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<sub>máx</sub>.

Las medias geométricas del t<sub>1/2</sub> 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 AZA-JMML-001 y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 sujetos adultos con SMD a los que se les administraron 75 mg/m<sup>2</sup> de Vidaza por vía intravenosa en el estudio AZA-2002-BA-002. La C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0-t</sub> medios de Vidaza 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 AZA-AML-004, 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 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). 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/m<sup>2</sup>, la media geométrica de la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0-tau</sub> 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<sub>máx</sub>, con una mediana de 0,090 horas de tiempo tras la administración intravenosa, y descendió con una media geométrica de t<sub>1/2</sub> de 0,380 horas. Las medias geométricas del aclaramiento y el volumen de distribución fueron de 127,2 L y 70,2 L, respectivamente.

La exposición farmacocinética (a azacitidina) observada en niños con LMA en recaída molecular tras 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/m<sup>2</sup>, los valores de exposición medios (AUC y C<sub>máx</sub>) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21 %, un 15-27 % y un 41-66 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitorice la toxicidad en estos pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

### Farmacogenómica

El efecto de los polimorfismos de citidina deaminasa sobre el metabolismo de azacitidina no se ha estudiado formalmente.

## **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Vidaza debe ser iniciado y monitoreado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos. Los

pacientes deben ser medicados previamente con antieméticos para las náuseas y vómitos.

### Posología

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todos los pacientes independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m<sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se recomienda tratar a los pacientes por un mínimo de 6 ciclos. El tratamiento debe continuar siempre y cuando el paciente se siga beneficiando o hasta que progrese la enfermedad.

Los pacientes deben ser monitoreados con respecto a la respuesta/toxicidad hematológica y toxicidades renales (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso); podría necesitarse un retraso en el comienzo del próximo ciclo o una reducción de dosis tal como se describe a continuación.

No se debe intercambiar Vidaza 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.

### *Análisis de laboratorio*

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina y el bicarbonato séricos. 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 dosis debido a toxicidad hematológica

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

La recuperación se define como un aumento de la(s) línea(s) celular(es) en las que se observó toxicidad hematológica en al menos la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento basal más el recuento nadir (por ejemplo, hemograma en la recuperación  $\geq$  recuento nadir + (0,5 x [recuento basal – recuento nadir])).

*Pacientes sin disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, glóbulos blancos (WBC)  $\geq 3,0 \times 10^9/L$  y RAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , y plaquetas  $\geq 75,0 \times 10^9/L$ ) previo al primer tratamiento.*

Si se observa toxicidad hematológica luego del tratamiento con Vidaza, el próximo ciclo de terapia de Vidaza se debe retrasar hasta que el recuento plaquetario y el ANC se hayan recuperado. Si la recuperación se logra en 14 días, no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, si no se logra la recuperación dentro de los 14 días, se debe reducir la dosis de acuerdo con la siguiente tabla. Después de las modificaciones de dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Ciclo de Recuentos nadir		Dosis en el próximo ciclo, si la recuperación* no se logra en 14 días.
RAN (x 10 <sup>9</sup> /L)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

\*Recuperación = recuentos  $\geq$  Recuento de Nadir + (0,5 x [Recuento de línea de base – recuento de Nadir])

*Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidas (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*

Luego del tratamiento con Vidaza, si la disminución en los glóbulos blancos, RAN o plaquetas desde antes del tratamiento es  $\leq 50\%$  o mayor de 50% pero con una mejora en cualquier diferenciación de línea celular, el siguiente ciclo no se debe retrasar y no se debe realizar un ajuste de dosis.

Si la reducción en los glóbulos blancos o el RAN o las plaquetas es mayor al 50% con respecto al de antes del tratamiento y no hay mejoras en la diferenciación de la línea celular, el siguiente ciclo de la terapia de Vidaza se debe retrasar hasta que el recuento de plaquetas y el RAN se hayan recuperado.

Si la recuperación se logra en 14 días, no es necesario un ajuste de dosis. No obstante, si no se logra una recuperación en 14 días, se debe determinar la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es  $> 50 \%$ , no se deben realizar ajustes de dosis. Si la celularidad de la médula ósea es  $\leq 50 \%$ , el tratamiento se debe retrasar y reducir la dosis de acuerdo con la siguiente tabla:

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

\*Recuperación = recuentos  $\geq$  recuento de nadir + (0,5 x [recuento de línea de base – recuento de nadir])

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

### Poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada:*

No se recomiendan ajustes de dosis específicos para los pacientes de edad avanzada. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, puede ser conveniente monitorear la función renal.

*Pacientes con Insuficiencia renal:* Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). 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 (BUN) a  $\geq 2$  veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento. (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso).

*Pacientes con Insuficiencia hepática:* No se realizaron estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser monitoreados cuidadosamente con respecto a los efectos adversos. No se recomienda ninguna modificación específica a la dosis inicial en pacientes con disfunción hepática previo al tratamiento inicial; las posteriores modificaciones de dosis se deben basar en valores hematológicos de laboratorio. Vidaza está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver secciones: Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales para su uso).

*Población pediátrica:*

No se recomienda utilizar Vidaza en niños de menos de 18 años debido a datos de seguridad y eficacia insuficientes. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

## **Forma de administración**

### **Vía subcutánea:**

Vidaza reconstituido debe inyectarse de manera subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen. Las zonas de aplicación de las inyecciones deben rotar. Las nuevas inyecciones se deben aplicar al menos a 2,5 cm de la zona anterior y nunca en áreas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

### **Procedimiento de reconstitución**

Vidaza debe reconstituirse con agua para inyectables. La vida útil del medicamento reconstituido puede extenderse al reconstituirlo con agua para inyectables refrigerada (2°C a 8°C). Los detalles sobre la conservación del producto reconstituido figuran a continuación.

1. Se deben reunir los siguientes suministros:
  - Frasco(s) ampolla de azacitidina; frasco(s) ampolla de agua para inyectables; guantes quirúrgicos no estériles;
  - Paños impregnados en alcohol; jeringas para inyección de 5 ml con aguja.

2. Se deben extraer 4 ml de agua para inyectables dentro de la jeringa, asegurándose de purgar cualquier aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene 4 ml de agua para inyectables debe insertarse a través de la tapa de goma del frasco ampolla de azacitidina y luego inyectar el agua para inyectables dentro del frasco ampolla.
4. Luego de retirar la jeringa y la aguja, el frasco ampolla debe agitarse enérgicamente hasta lograr una suspensión turbia uniforme. Luego de la reconstitución, cada ml de la suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 mL). El producto reconstituido es una suspensión homogénea, turbia, libre de aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión luego de la reconstitución dado que esto podría retirar el principio activo. Se debe tener en cuenta que los filtros están presentes en algunos adaptadores, picos y sistemas cerrados; por lo tanto, tales sistemas no se deben utilizar para la administración del producto luego de la reconstitución.
5. El tapón de goma se debe limpiar y se debe insertar una nueva jeringa con aguja en el frasco ampolla. Invierta el frasco ampolla asegurándose de que la punta de la aguja esté debajo del nivel de líquido. Tire el émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de fármaco requerido para la dosis adecuada, asegurándose de eliminar el aire atrapado dentro de la jeringa. Luego, se debe retirar la jeringa con la aguja del frasco ampolla y se debe tirar la aguja.
6. Posteriormente, se debe ajustar con firmeza a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda de calibre 25). No se debe purgar la aguja antes de la inyección, con el objetivo de reducir la incidencia de las reacciones en la zona de aplicación local de la inyección.
7. Cuando se necesita más de un frasco ampolla deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis que requieren, más de un frasco ampolla, la dosis debe dividirse en partes iguales (por ejemplo, la dosis de 150 mg = 6 ml, dos jeringas con 3 ml en cada jeringa). Debido a la retención en el vial y la aguja, puede no ser factible retirar toda la suspensión del vial.
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de

aproximadamente 20 °C a 25 °C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva. Para 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.

#### Almacenamiento del producto reconstituido

##### *Para uso inmediato:*

La suspensión de Vidaza puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse dentro de los 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es mayor de 45 minutos, la suspensión reconstituida se debe desechar de forma adecuada y se debe preparar una dosis nueva.

##### *Para un uso posterior:*

Cuando Vidaza se reconstituye con agua para inyectables que no se ha refrigerado, la suspensión reconstituida debe colocarse en un refrigerador (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y mantenerse en el refrigerador por un máximo de 8 horas. Si el tiempo transcurrido en el refrigerador es mayor de 8 horas, la suspensión se debe descartar de forma adecuada y se debe preparar una nueva dosis.

Cuando el producto se reconstituye con agua para inyectables refrigerada (2°C a 8° C), la suspensión reconstituida debe colocarse en un refrigerador (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y mantenerse en el refrigerador por un máximo de 22 horas. Si el tiempo transcurrido es mayor de 22 horas, la suspensión se debe desechar de forma adecuada y se debe preparar una dosis nueva.

La jeringa llenada con suspensión reconstituida debe dejarse reposar por hasta 30 minutos antes de la administración para alcanzar una temperatura de aproximadamente 20°C - 25°C, durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es mayor de 30 minutos, la suspensión se debe desechar de forma adecuada y se debe preparar una nueva dosis.

Cálculo de la dosis individual

La dosis total, de acuerdo con el área de superficie corporal (SC, superficie corporal), 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 provee sólo como un ejemplo de cómo calcular las dosis individuales de azacitidina en base al valor promedio de SC de 1,8 m<sup>2</sup>.

<u>Dosis mg/m<sup>2</sup></u> <i>(% de dosis inicial recomendada)</i>	<u>Dosis total basada en el valor BSA de 1,8 m<sup>2</sup></u>	<u>Cantidad de frascos ampolla requeridos</u>	<u>Volumen total de la suspensión reconstituida requerida</u>
75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)	135 mg	2 frascos ampolla	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)	67,5 mg	1 frasco ampolla	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)	45 mg	1 frasco ampolla	1,8 ml

Forma de administración

El producto Vidaza reconstituido debe inyectarse de forma subcutánea (insertar la aguja a un ángulo 45-90°) con una aguja calibre 25 en el brazo, abdomen o muslo.

Las dosis mayores de 4 ml deben inyectarse en dos sitios diferentes.

Las zonas de aplicación de las inyecciones deben rotar. Las nuevas inyecciones se deben aplicar al menos a 2,5 cm de la zona anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o endurecidas.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

**Vía administración endovenosa:**

Las drogas de administración parenteral deben ser inspeccionadas para descartar la presencia de partículas sólidas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y los contenedores lo permitan.

No utilizar el producto si hay evidencia de partículas grandes o decoloración

Reconstituya el número adecuado de viales de Vidaza para alcanzar la dosis deseada. Reconstituya cada vial con 10 mL de agua para inyectables estéril.

Agite vigorosamente o gire el vial hasta que los sólidos se disuelvan. La solución resultante contiene 10mg /mL de azacitidina. La solución debe ser clara.

Poner la dosis necesaria de esta solución en una bolsa de infusión de 50 o 100 de Solución de Cloruro de Sodio 0.9% inyectable o de Solución Ringer Lactato inyectable.

### **Incompatibilidad de las soluciones intravenosas**

Vidaza es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hesperan o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el riesgo potencial de aumentar la tasa de degradación de Vidaza y por lo tanto deben ser evitadas.

### **Administración intravenosa**

La solución de Vidaza se administra por vía intravenosa. Administre la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse en un periodo de una hora luego de la reconstitución del vial de Vidaza.

Estabilidad de la solución: Vidaza reconstituido para administración intravenosa puede almacenarse a 25°C, pero su administración debe completarse en la siguiente hora.

### **Precauciones especiales para la eliminación y otro manejo**

#### Recomendaciones para el manejo seguro

Vidaza es un producto citotóxico y, como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de suspensiones de azacitidina. Se deben aplicar procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de los productos medicinales para el cáncer.

Si la azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y con cuidado la piel con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, limpiar con abundante agua.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos y avanzados (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Datos de seguridad preclínica

La azacitidina induce ambas mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas en sistemas *in vitro* celulares de bacterias y de mamíferos. El potencial carcinogénico de azacitidina fue evaluado en ratones y ratas. La azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra, cuando se lo administró de forma intraperitoneal 3 veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforreticular, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel en ratones tratados con azacitidina administrada intraperitonealmente durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló una incidencia aumentada de tumores testiculares.

Los primeros estudios de embriotoxicidad en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (reabsorción aumentada) luego de una única inyección intraperitoneal de azacitidina durante la organogénesis. Se han detectado anomalías de desarrollo en el cerebro de los ratones cuando se administró azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó reacciones adversas cuando se la administró antes de la implantación, pero fue claramente embriotóxico cuando se administró durante la organogénesis. Las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas incluyeron: Anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías en las extremidades (micromelia, pie equino, sindactilia, oligodactilia) y otros (microftalmia, micronagtia, gastrosquisis, edema y anomalías en las costillas).

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra que no están tratados provocó una deficiencia en la fertilidad y la pérdida de las crías durante el posterior desarrollo embrionario y posnatal. El tratamiento de las ratas macho trajo como resultado un descenso en el peso de los testículos y del epidídimo, recuentos de espermatozoides disminuidos, índices bajos de embarazo, aumento de embriones anormales y pérdida

aumentada de embriones en hembras apareadas (ver sección: Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

## **Advertencias y precauciones especiales para su uso**

### Toxicidad hematológica

El tratamiento con Azacitidina está asociado con la anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente durante los 2 primeros ciclos (ver sección: Efectos adversos). Se deben realizar hemogramas completos para controlar la respuesta y toxicidad tal como se requiera, pero al menos antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores se debe reducir o retrasar su administración en base a los recuentos de nadir y a la respuesta hematológica (ver sección: Posología dosificación y administración). Se les debe recomendar a los pacientes que informen a la brevedad episodios febriles. A los pacientes y a los médicos también se les recomienda que estén atentos y observen los signos y síntomas de hemorragia.

### Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se ha informado que los pacientes con carga tumoral extensiva debido a la metástasis experimentaron coma hepático progresivo y la muerte durante el tratamiento con azacitidina, especialmente en los pacientes con albúmina sérica de línea de base < 30 g/l. Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección: Contraindicaciones).

### Insuficiencia renal

Se informaron anomalías renales que variaron desde creatinina sérica elevada a insuficiencia renal y muerte en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Además, la acidosis tubular renal, definida como una caída del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l en asociación con orina alcalina e hipocalemia (potasio sérico < 3 mmol/l) se desarrolló en 5 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratada con azacitidina y etopósido. Si se presentan disminuciones del bicarbonato sérico (<20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) de origen desconocido, se debe

reducir la dosis o retrasar la administración (ver sección: Posología dosificación y administración).

Se les debe recomendar a los pacientes que informen inmediatamente a los profesionales de la salud si presentan oliguria o anuria.

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 monitorear 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 dosificación y administración).

#### Análisis de laboratorio

Las pruebas de funcionamiento del hígado, la creatinina y el bicarbonato séricos se deben determinar antes de comenzar con la terapia y antes de cada ciclo de tratamiento. Los recuentos completos de sangre se deben realizar antes de iniciar la terapia y según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento (ver también sección: Efectos adversos).

#### Enfermedad cardíaca y pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva severa, con enfermedad cardíaca clínicamente no estable o con enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes para registro (AZA PH GL 2003 CL 001 y AZA-AML-001) y, por lo tanto, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Vidaza en estos pacientes. Datos recientes de un estudio clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron una incidencia significativamente mayor de eventos cardíacos con Vidaza (ver sección: Efectos adversos)

Por lo tanto, se recomienda tener cuidado al prescribir Vidaza a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento con Vidaza.

### Fascitis necrotizante

Fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes tratados con Vidaza. El tratamiento con Vidaza debe discontinuarse en pacientes que desarrollan fascitis necrotizante y un tratamiento apropiado debe ser iniciado rápidamente.

### Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con carga tumoral alta previa al tratamiento

Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y precauciones apropiadas deben ser tomadas.

### 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.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en varones 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 varones 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 se dispone de datos suficientes de la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones muestran toxicidad reproductiva (ver

sección: Datos de seguridad Preclínica). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. En base a resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción, no se debe utilizar azacitidina durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea estrictamente necesario. Las ventajas del tratamiento se deben comparar con el posible riesgo en el que puede estar el feto en cada caso individual.

### Lactancia

Se desconoce si azacitidina / metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a las potenciales reacciones adversas serias en el lactante, está contraindicado amamantar durante la terapia con azacitidina.

### Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de azacitidina en la fertilidad. En los animales, se han documentado reacciones adversas de azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver sección: Datos de seguridad Preclínica). Antes de comenzar el tratamiento, se les debe recomendar a los pacientes hombres que se asesoren respecto de la conservación de esperma.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de azacitidina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se ha notificado fatiga con el uso de azacitidina. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En base a los datos *in vitro*, el metabolismo de azacitidina no parece estar mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYPs, por sus siglas en inglés), UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs), sulfotransferasas (SULTs) y glutatión-transferasas (GSTs, por sus siglas en inglés); por lo tanto, las interacciones *in vivo* relacionadas con estas enzimas de metabolización no son comunes.

Son poco probables los efectos inhibitorios o inductivos clínicamente significativos de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 (ver sección: Propiedades farmacocinéticas).

No se han realizado estudios clínicos formales de interacción de drogas con azacitidina.

### Incompatibilidades

Este producto farmacéutico no se debe mezclar con otros medicamentos a excepción de aquellos mencionados en las secciones: Conservación y Precauciones especiales para la eliminación y otro manejo.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen de perfil de seguridad**

#### Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30 % de blastos en la médula)

Las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la administración de Vidaza se manifestaron en el 97% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se reportaron en los estudios complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios incluyeron 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 más comúnmente informadas con el tratamiento de azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4 %) que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3-4), eventos gastrointestinales (60,6 %) que incluyen náuseas, vómitos (generalmente grado 1-2) o reacciones en la zona de aplicación de la inyección (77,1 %; generalmente grado 1-2).

#### Población adulta de 65 años o más con LMA con > 30 % de blastos en la médula

Las reacciones adversas graves más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) observadas en el estudio AZA-AML-001 en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones

adversas graves reportadas con menos frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina incluyeron 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 reportadas con más frecuencia ( $\geq 30$  %) con el tratamiento con azacitidina fueron eventos gastrointestinales, incluyendo constipación (41,9 %), náuseas (39,8 %) y diarrea (36,9 %), (por lo general, grado 1-2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, incluyendo pirexia (37,7 %; por lo general, grado 1-2) y eventos hematológicos, incluyendo neutropenia febril (32,2 %) y neutropenia (30,1 %), (por lo general, grado 3-4).

#### Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 debajo contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los principales ensayos clínicos sobre SMD y LMA y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan los efectos no deseados según la seriedad que va decreciendo. Las reacciones adversas se presentan en la tabla que se encuentra a continuación conforme a la mayor frecuencia observada en cualquiera de los principales estudios clínicos.

#### **Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (estudios clínicos y postcomercialización)**

Clasificación de órganos del	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Neumonía*, (incluyendo bacteriana, viral y fúngica), nasofaringitis	Sepsis* (incluyendo bacteriana, viral y fúngica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye vías respiratorias superiores y bronquitis) infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección fúngica de la cavidad bucal, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			fascitis necrotizante*
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y Pólipos)</b>					Síndrome de diferenciación*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia*, Insuficiencia medular			
<b>Trastornos del sistema</b>			Reacciones de hipersensibilidad		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Anorexia, disminución del apetito, hipokalemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal *, síncope, somnolencia, letargo			
<b>Trastornos oculares</b>		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Derrame pericárdico	Pericarditis		

<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, , hematoma			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea, epistaxis	Efusión pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor en la parte superior del abdomen y malestar abdominal)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Petequias, prurito (incluye generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofílica febril aguda. Pioderma gangrenosa		Vasculitis cutánea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, huesos y en las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia,			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la 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 lugar de inyección (en el lugar de la inyección)	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Disminución del peso				

\*= se han informado muy pocos casos fatales

<sup>a</sup> = Ver sección Advertencias y Precauciones especiales para el uso

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas más comúnmente informadas ( $\geq 10\%$ ) que se asociaron con el tratamiento con azacitidina incluyeron anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y en general fueron de grado 3 o 4. Existe un mayor riesgo de que estos eventos ocurran dentro de los primeros 2 ciclos, y pasados estos ciclos, los eventos ocurren con menor frecuencia en pacientes con restauración de la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron por medio de un monitoreo de rutina de hemogramas completos y al retrasar la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, con el uso de antibióticos profilácticos y/o el soporte del factor de crecimiento (por ejemplo, G-CSF) para neutropenia y transfusiones para tratar anemia y trombocitopenia, según sean necesarias.

### Infecciones

La mielosupresión podría causar neutropenia y un riesgo aumentado de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves, como 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

El sangrado podría ocurrir en pacientes que reciben azacitidina. Se han informado reacciones adversas serias, tales como hemorragia gastrointestinal y hemorragia intracraneal. Los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de sangrado, particularmente aquellos con trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

### Hipersensibilidad

Las reacciones serias de hipersensibilidad se han reportado en pacientes que reciben azacitidina. En caso de una reacción del tipo anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe interrumpirse de inmediato e iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

### Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo se asociaron con la zona de aplicación de la inyección. Ninguna de estas reacciones adversas produjo una interrupción de azacitidina, ni la reducción de la dosis de azacitidina en los estudios pivotaes. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron durante los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir con los ciclos posteriores. Las reacciones adversas subcutáneas, tales como rash, inflamación, prurito, eritema y lesiones de la piel en la zona de la inyección podrían requerir el uso de medicamentos concomitantes, tales como antihistamínicos, corticosteroides y antiinflamatorios no esteroides (AINES). Estas reacciones cutáneas deben diferenciarse de las infecciones del tejido blando, que a veces se producen en el lugar de la inyección. Se reportaron infecciones del tejido blando, incluso celulitis y fascitis necrotizante que en casos raros lleva a la muerte, con azacitidina en el entorno de postcomercialización. Para obtener información sobre el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas, ver sección Infecciones.

### Reacciones adversas gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentemente informadas que se asociaron con el tratamiento con azacitidina incluyeron constipación, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se controlaron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos; antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o productos para ablandar las heces en caso de constipación.

### Reacciones adversas renales

Las anormalidades renales, desde creatinina sérica elevada y hematuria, a acidosis renal tubular, insuficiencia renal y muerte, fueron reportadas en pacientes tratados con azacitidina (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso).

### Reacciones adversas hepáticas

Se ha informado que los pacientes con gran carga tumoral debido a la metástasis experimentaron insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y la muerte durante el tratamiento con azacitidina (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso)

## Eventos cardíacos

Los datos de un estudio clínico que permitió el enrolamiento de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento de los eventos cardíacos en pacientes con LMA recientemente diagnosticada tratados con azacitidina (ver sección: Advertencias y precauciones especiales para su uso)

### ***Población de edad avanzada***

Hay poca información de seguridad disponible respecto de azacitidina administrada a pacientes  $\geq 85$  años (con 14 [5,9%] pacientes  $\geq 85$  años tratados en el estudio AZA-AML-001).

### ***Población pediátrica***

En el estudio AZA-JMML-001, 28 pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 18 años de edad) recibieron tratamiento con Vidaza 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, incluyendo anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, y acontecimientos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y vómitos.

Tres (3) sujetos experimentaron un acontecimiento con el tratamiento que llevaron a la suspensión del 12 tratamiento con el fármaco (pirexia, progresión de la enfermedad y dolor abdominal).

En el estudio AZA-AML-004, 7 pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) recibieron tratamiento con Vidaza 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 Vidaza 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### **Sobredosis**

Se informó un caso de sobredosis con azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente experimentó diarrea, náuseas y vómitos luego de recibir una única dosis intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, casi 4 veces la dosis de inicio recomendada.

En el caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento de soporte, según sea necesario. No existe un antídoto específico para la sobredosis de azacitidina.

#### **CONSERVACIÓN**

##### Luego de la reconstitución (para administración subcutánea):

Cuando Vidaza se reconstituye con agua para inyectables que no se ha refrigerado, la estabilidad química y física del medicamento reconstituido se ha demostrado a 25° C durante 45 minutos y entre 2°C y 8°C durante 8 horas.

La vida útil del medicamento reconstituido se puede extender por medio de la reconstitución con agua para inyectables refrigerada (2°C a 8°C). Cuando Vidaza se reconstituye con agua para inyectables refrigerada (2°C a 8°C), la estabilidad química y física del medicamento reconstituido se ha demostrado entre 2°C y 8°C durante 22 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido se debería usar de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario, y no deberían extenderse por más de 8 horas entre 2°C y 8°C cuando se lo reconstituye con

agua para inyectables que no se ha refrigerado o por más de 22 horas cuando se reconstituyó con agua para inyectables refrigerada (2°C a 8°C).

Luego de la reconstitución (para administración endovenosa):

VIDAZA reconstituído para administración endovenosa puede ser almacenado a 25°C (77°F), pero la administración debe completarse dentro de la siguiente hora luego de la reconstitución.

**Precauciones especiales para el almacenamiento**

Viales sin abrir: Este producto farmacéutico no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

Suspension reconstituida: Para las condiciones de almacenamiento del producto medicinal reconstituído ver el ítem “Conservación .Luego de la reconstitución”.

**PRESENTACIÓN**

*Inyectable liofilizado 100 mg:* Envase conteniendo 1 frasco ampolla

**Fecha de última revisión: 8 Enero 2024**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**