prospecto ITERBIL:Maquetación 1 5/9/17 09:10 Página 1

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

ITERBIL®
AZACITIDINA 100 mg

Inyectable liofilizado
Para administración subcutánea e intravenosa

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de *ITERBIL®* contiene: Azacitidina 100 mg; Excipientes: Manitol c.s.p.

DESCRIPCIÓN
El producto terminado se presenta como polvo liofilizado estéril para reconstitución como suspensión para inyección subcutánea o para reconstitución como solución con posterior dilución para infusión intravenosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico.
Código ATC: L01BC07

INDICACIONES
ITERBIL® está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de Síndrome Mielodisplásico Francés – Americano – Británico (FAB): Anemia Refractaria (AR) o Anemia Refractaria con sideroblastos anillados (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia que requieren transfusiones), Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB), Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T), Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante la hipometilación del ADN y la citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea. La concentración de Azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN *in vitro* no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede normalizar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de Azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo las células cancerosas, que no responden a los mecanismos normales de control de proliferación. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a Azacitidina.

FARMACOCINÉTICA
Se estudió la farmacocinética de Azacitidina en pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD) luego de la administración de una dosis subcutánea (SC) única de 75 mg/m² y de una dosis intravenosa (IV) única de 75 mg/m². La absorción de Azacitidina es rápida luego de la administración subcutánea, alcanzando un pico de concentración plasmática de 750 ± 403 ng/ml a la media hora. La biodisponibilidad de Azacitidina administrada en forma subcutánea comparada con la administración de Azacitidina administrada en forma intravenosa es de aproximadamente 89%, de acuerdo con el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática vs. tiempo. El volumen medio de distribución después de una dosis intravenosa es de 76 ± 26 l. El clearance medio aparente es de 167 ± 49 l/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41 ± 8 minutos.
Los estudios publicados indican que la vía de eliminación primaria de Azacitidina y sus metabolitos es la excreción urinaria. Luego de la administración IV de Azacitidina radioactiva a pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulada fue del 85% de la dosis radioactiva. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excreta por heces en un período de tres días. La excreción media de la radioactividad en orina luego de la administración subcutánea de ^{14}C-Azacitidina fue del 50%. El promedio de las vidas medias de eliminación de la radioactividad total (Azacitidina y sus metabolitos) fue similar después de las administraciones IV y SC, aproximadamente 4 horas.
Poblaciones especiales
No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de Azacitidina (ver ***CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Farmacología Clínica
Síndromes mielodisplásicos (SMD): En un estudio clínico randomizado, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros en los Estados Unidos se comparó la seguridad y la eficacia de la administración subcutánea de Azacitidina más cuidados paliativos, con cuidados paliativos como único tratamiento ("observación") en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de los Síndromes Mielodisplásicos (SMD): Anemia Refractaria (AR), AR con sideroblastos anillados (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC). En el estudio se incluyeron pacientes con AR y ARSA que cumplían con uno o más de los siguientes criterios: necesidad de transfusión de concentrado de hematíes; recuento plaquetario ≤ 50,0 x 10⁹/l; necesidad de transfusión de plaquetas; o paciente neutropénico (ANC <1,0 x 10⁹l) con infecciones que requerían tratamiento con antibióticos. Los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no fueron incluidos.
Los cuidados paliativos que se permitieron en este estudio incluyeron transfusiones de sangre, antibióticos, antieméticos, analgésicos y antipiréticos. El uso de factores hematopoyéticos de crecimiento estuvo prohibido. Las características de inicio de pacientes y enfermedad se resume en la **Tabla 1**, los 2 grupos fueron muy similares. Se administró una dosis subcutánea diaria de Azacitidina de 75 mg/m² durante 7 días cada cuatro semanas. La dosis se elevó a 100 mg/m² si no se observaban efectos beneficiosos luego de dos ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o se postergó teniendo en cuenta la respuesta hematológica o ante evidencia de toxicidad renal. El protocolo permitía que los pacientes del grupo de observación se cruzaran al grupo de tratamiento con Azacitidina si presentaban aumento en el número de blastos en la médula ósea, disminuciones de la hemoglobina, incremento en los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos, o disminución plaquetaria, o si requerían transfusiones de plaquetas o presentaban alguna infección que requiriera tratamiento con antibióticos. Para los propósitos de evaluar la eficacia, el objetivo primario fue el índice de respuesta (tal como se define en la **Tabla 2**).
La revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que algunos de los pacientes incluidos tenía diagnóstico de LMA al inicio del estudio, y si bien fueron excluidos del análisis primario de la tasa de respuesta, se los incluyó en el análisis de intención de tratar (ITT– Intent to treat) de todos los pacientes aleatorizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes asignados al grupo de observación se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina.

TABLA 1

Características basales demográficas y de las enfermedades		
	Azacitidina (N=99)	**Observación (N=92)**
Sexo (n%)		
Hombres	72 (72,7)	60 (65,2)
Mujeres	27 (27,3)	32 (34,8)
Raza (n%)		
Caucásica	93 (93,9)	85 (92,4)
Negra	1 (1,0)	1 (1,1)
Latinos	3 (3,0)	5 (5,4)
Asiáticos/Orientales	2 (2,0)	1 (1,1)
Edad (años)		
N	99	91
Media ± SD	67,3 ± 10,39	68,0 ± 10,23
Rango	31 - 92	35 - 88
Diagnóstico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)		
AR	21 (21,2)	18 (19,6)
ARSA	6 (6,1)	5 (5,4)
AREB	38 (38,4)	39 (42,4)
AREB-T	16 (16,2)	14 (15,2)
LMMC	8 (8,1)	7 (7,6)
LMA	10 (10,1)	9 (9,8)
Productos de transfusión utilizados en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)		
Cualquier producto transfusional	70 (70,7)	59 (64,1)
Concentrado de hematíes, humano	66 (66,7)	55 (59,8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15,2)	12 (13,0)
Hetastarch (expansor de plasma)	0 (0,0)	1 (1,1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1,0)	0 (0,0)
Otros	2 (2,0)	2 (2,2)

TABLA 2

Criterios de respuesta		
		AR ARSA AREB AREB-T LMMC
Respuesta Completa (RC), duración ≥ 4 semanas	**Médula** **Sangre periférica**	< 5% blastos. Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.
Respuesta Parcial (RP), duración ≥ 4 semanas	**Médula**	Sin requerimientos de médula. Disminución ≥ 50% de blastos. Mejoría en la dispoyesis de la médula.
	Sangre periférica	Recuperación ≥ 50% del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica. Para LMMC, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción ≥ 75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal.

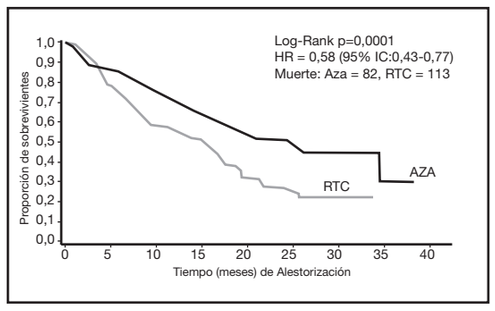
Para el grupo tratado con Azacitidina sin LMA (16,2% de todos los pacientes aleatorizados al grupo Azacitidina incluyendo LMA) la tasa de respuesta global (RC + RP) fue de 15,7%, y fue significativamente mayor en comparación con la tasa de respuesta de 0% del grupo de observación (p=<0,0001) **(Tabla 3)**. La mayoría de los pacientes que lograron RC o RP tuvieron 2 ó 3 anomalías en líneas celulares al inicio del estudio (79%, 11/14), y aumento en el número de blastos en la médula ósea o dependían de transfusiones al inicio del estudio. Los pacientes que respondieron al tratamiento con Azacitidina presentaron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un aumento de las plaquetas, hemoglobina o leucocitos. Más del 90% de los pacientes con respuesta al tratamiento presentaron estos cambios hacia el 5° ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que dependían de transfusiones dejaron de requerirlas al alcanzar una RP o RC. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 512 y 330 días respectivamente; y 75% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el tratamiento. Todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA.

TABLA 3

Tasas de respuesta			
	Azacitidina (N=89)	**Observación antes del cruce (N=83)**	
Respuesta	**n (%)**	**N (%)**	**Valor P**
Total (RC+RP)	14 (15,7)	0 (0,0)	(<0,0001)
Completa (RC)	5 (5,6)	0 (0,0)	(0,06)
Parcial (RP)	9 (10,1)	0 (0,0)	--

Los pacientes del grupo de observación que se cruzaron al grupo de tratamiento con Azacitidina (47 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 12,8%.
Otro estudio clínico multicéntrico, abierto, de grupo único que incluyó pacientes con diagnóstico de AREB, AREB-T, LMMC o LMA. El tratamiento con Azacitidina subcutánea arrojó una tasa de respuesta (RC + RP) del 13,9% utilizando criterios similares a los descritos precedentemente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor, se estimó en 810 y 430 días respectivamente, y 80% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el estudio.
En otro estudio abierto de grupo único que incluyó pacientes con AREB, AREB-T o LMA y tratados con Azacitidina intravenosa, la tasa de respuesta fue del 18,8% una vez más con criterios similares a los descritos anteriormente. La media y mediana de la duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 389 y 281 días respectivamente; y 67% de los pacientes con respuesta al tratamiento aún tenían RP o mejor al finalizar el estudio. En ambos estudios, todos los subtipos de SMD respondieron al tratamiento, al igual que los pacientes con diagnóstico basal de LMA. El régimen de administración de Azacitidina en estos dos estudios fue similar al utilizado en el estudio controlado.
También se observó beneficio en los pacientes que no alcanzaron el criterio para RP o mejor, pero se los consideró con "mejoría". Aproximadamente el 24% de los pacientes tratados con Azacitidina experimentaron mejoría, y alrededor de 2/3 de ellos dejaron de depender de transfusiones. En el grupo de observación, sólo un 6% de los pacientes cumplieron los criterios para la mejoría, y ninguno de ellos dejó de depender de transfusiones. En los tres estudios, aproximadamente el 19% de los pacientes alcanzó los criterios de mejoría con una mediana de duración de 195 días.
En otro estudio internacional, multicéntrico, abierto, randomizado, en pacientes con SMD con AREB, AREB-T o LMMC modificado, de acuerdo con la clasificación FAB y de intermedio-2 y de Riesgo Elevado de acuerdo con la clasificación IPSS. De los 358 pacientes incluidos en este estudio, se randomizó a 179 para recibir Azacitidina junto con el mejor cuidado paliativo (BSC) y se randomizó a 179 para recibir regímenes de cuidados convencionales (RCC) más BSC (105 a BSC solo, 49 a citarabina en dosis baja y 25 a quimioterapia con citarabina y antraciclina). El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia general. Los grupos de Azacitidina y RCC se compararon para los parámetros de inicio. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (el rango de 38 – 88 años), el 98% era caucásico y el 70% hombres. Al inicio, el 95% de los pacientes era de alto riesgo según la clasificación FAB: AREB (58%), AREB-T (34%) y LMMC (3%). Según la clasificación IPSS, el 87% era de alto riesgo: Int-2 (41%), elevado (47%). En el período basal el 32% de los pacientes reunía los criterios de la OMS para LMA. Los pacientes con AREB-T (21-30% blastos) son ahora considerados pacientes con LMA según los criterios de la OMS. Se administró Azacitidina en una dosis subcutánea de 75 mg/m² diariamente durante 7 días consecutivos cada 28 días (lo cual constituyó un ciclo de tratamiento). Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, hasta una recaída después de la respuesta o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes en tratamiento con Azacitidina fueron tratados durante un promedio de 9 ciclos (rango de 1 a 39), los pacientes de sólo BSC durante una mediana de 7 ciclos (rango 1 a 26), los pacientes con dosis bajas de citarabina durante una mediana de 4,5 ciclos (rango de 1 a 15), y pacientes que recibían quimioterapia con citarabina y antraciclina durante una mediana de 1 ciclo (rango 1 a 3, o sea inducción más 1 ó 2 ciclos de consolidación).
En el análisis Intención de Tratar (ITT), los pacientes tratados con Azacitidina demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general en comparación con los pacientes tratados con RTC (regímenes terapéuticos convencionales) (supervivencia promedio de 24,5 meses vs. 15,0 meses; rango logarítmico estratificado p=0,0001). El índice de riesgo que describe el efecto de este tratamiento fue 0,58 (95% IC: 0,43; 0,77).

Curva de Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia hasta la muerte por cualquier causa:
(Población con Intención de Tratar)



Número en riesgo:									
AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
RTC	179	132	95	69	32	14	5	0	0

Referencia: AZA= Azacitidina; RTC: regímenes terapéuticos convencionales; IC= Intervalo de confianza; HR: razón de riesgos.
El tratamiento con Azacitidina condujo a una necesidad menor de transfusiones de glóbulos rojos (consultar la **Tabla 4**). En pacientes tratados con Azacitidina que dependían de transfusiones de RBC y que se volvieron independientes de las transfusiones, la duración promedio de la independencia de las transfusiones fue de 13 meses.

TABLA 4

Efecto de Azacitidina sobre las transfusiones de RBC en pacientes con SMD		
Parámetro de eficacia	**Azacitidina más BSC (n=179)**	**Regímenes de cuidados convencionales (n=179)**
Número y porcentaje de pacientes que dependían de transfusiones al inicio que se volvieron independientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento[1]	50/111 (45,0%) (95% IC: 35,6%, 54,8%)	13/114 (11,4%) (95% IC: 6,2%, 18,7%)
Número y porcentaje de pacientes que eran independientes de transfusiones al inicio que se volvieron dependientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento.	10/68 (14,7%) (95% IC: 7,3%, 25,4%)	28/65 (43,1%) (95% IC: 30,9 %, 56,0%)

[1]Se consideró a un paciente independiente de transfusión RBC durante el período de tratamiento si el paciente no recibió transfusiones RBC durante cualquier período de 56 días consecutivos o más durante el período de tratamiento. De otra forma, se consideró al paciente dependiente de transfusiones.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Primer ciclo de tratamiento
La dosis inicial de ***ITERBIL®***, tanto subcutánea como intravenosa, recomendada para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos de laboratorio, para el primer ciclo de tratamiento es de 75 mg/m² diarios durante 7 días. Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.
Ciclos de tratamiento subsiguientes
Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos, luego de 2 ciclos de tratamiento y si no se han producido más efectos tóxicos que náuseas y vómitos. Se recomienda un mínimo de 4 a 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, para alcanzar una respuesta parcial o total podrán requerirse ciclos adicionales. El tratamiento podrá continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.
Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal (Ver ***PRECAUCIONES***), y se deberá, si es necesario, posponer o reducir la dosis según se describe a continuación.
Ajuste de la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio
En pacientes con valores leucocitarios basales (al inicio del tratamiento) ≥ 3,0 x 10⁹/l, recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10⁹/l, y plaquetas ≥ 75,0 x 10⁹/l, se deberá ajustar la dosis de la siguiente manera, en función de los valores nadir para un ciclo determinado.

Recuentos Nadir		% Dosis en el siguiente curso
Recuento absoluto de Neutrófilos (x10⁹/l)	Plaquetas (x10⁹/l)	
< 0,5	< 25,0	50%
0,5 - 1,5	25,0 - 50,0	67%
> 1,5	> 50,0	100%

En pacientes con valores leucocitarios <3,0 x 10⁹/l, recuento absoluto de neutrófilos <1,5 x 10⁹/l, o plaquetas <75,0 x 10⁹/l, se deberá ajustar la dosis en el ciclo siguiente de acuerdo con los valores más bajos y la celularidad en la biopsia de médula ósea al momento de nadir según se indica abajo, excepto cuando exista una marcada mejoría en la diferenciación (porcentaje de granulocitos maduros mayor y recuento absoluto de neutrófilos mayor que al inicio de dicho curso), en cuyo caso se deberá continuar con la dosis de tratamiento actual.

% de disminución de nadir leucocitario o plaquetario en relación con los valores basales	Celularidad en la biopsia de médula ósea al momento del nadir (%)		
	30-60%	15-30%	<15%
	% Dosis en el ciclo siguiente		
50-75%	100%	50%	33%
>75%	75%	50%	33%

Si se observan valores bajos, según el cuadro anterior, el siguiente ciclo de tratamiento deberá administrarse a los 28 días del inicio del ciclo precedente, siempre que el recuento leucocitario y plaquetario sea >25% por encima de los valores nadir y en aumento. Si no se observa un aumento >25% hacia el día 42, el paciente deberá ser tratado con el 50% de la dosis programada.
Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos
En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20 mEq/l, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el BUN (nitrógeno ureico en sangre) o la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver ***PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS***)
Administración en pacientes de edad avanzada
Se sabe que Azacitidina y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones, y el riesgo de reacciones toxicas a la droga puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor propensión a padecer una disminución en la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal (Ver ***PRECAUCIONES***).

PREPARACIÓN
ITERBIL® es una droga citotóxica, y al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en la manipulación y preparación de las suspensiones de ***ITERBIL®***. Si ***ITERBIL®*** reconstituido entra en contacto con la piel, lave bien inmediatamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las membranas mucosas, lave bien con agua. Cada frasco ampolla de ***ITERBIL®***, es de uso único y no posee conservantes. Las fracciones no utilizadas de cada frasco ampolla deberán descartarse adecuadamente.
Preparación para administración subcutánea
ITERBIL® debe ser reconstituida en forma aséptica con 4 ml de agua estéril para inyectable. El diluyente deberá inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar y rodar el frasco con fuerza hasta lograr una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de Azacitidina. No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Esto puede eliminar la sustancia activa.
Preparación para administración subcutánea inmediata
Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas. El producto puede mantenerse a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero deberá ser administrado dentro del término de 1 hora luego de su reconstitución.
Preparación para administración subcutánea retardada
El producto reconstituido se debe mantener en el frasco ampolla o en una jeringa. Las dosis superiores a 4 ml deben dividirse por igual en dos jeringas. El producto se debe refrigerar de inmediato y puede conservarse en condiciones de refrigeración (2°C–8°C) hasta 8 horas. Cuando ***ITERBIL®*** es reconstituido usando agua para inyección refrigerada (2°C–8°C), el producto reconstituido puede ser almacenado durante un máximo de 22 horas, en condiciones de refrigeración (2°C–8°C). Luego de retirarla de las condiciones de refrigeración, se puede equilibrar la suspensión a temperatura ambiente por hasta 30 minutos antes de la administración.
Administración subcutánea
Para obtener una suspensión homogénea, se debe suspender nuevamente el contenido de la jeringa, para lo cual se debe invertir la jeringa 2 a 3 veces y hacer rodar vigorosamente entre las palmas durante 30 segundos hasta obtener una suspensión uniforme y turbia, inmediatamente antes de la administración.
La suspensión de ***ITERBIL®*** se administra por vía subcutánea. Las dosis superiores a 4 ml se deben dividir por igual en dos jeringas e inyectar en sitios separados. Alternar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las inyecciones nuevas se deben aplicar al menos a 2,5 centímetros del sitio anterior y nunca en áreas sensibles, con hematomas, enrojecidas o duras.
Estabilidad de la suspensión
ITERBIL®, reconstituido para administración subcutánea con agua estéril para inyección no refrigerada puede conservarse hasta 1 hora a 25°C o hasta 8 horas entre 2°C y 8°C. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección refrigerada (2°C - 8°C) puede almacenarse durante 22 horas entre 2°C y 8°C.
Preparación para administración intravenosa
Reconstituir el número adecuado de frascos ampolla de ***ITERBIL®*** para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o rodar el frasco ampolla con fuerza hasta alcanzar la disolución de todos los sólidos. La solución resultante contendrá 10 mg/ml de Azacitidina. La solución debe ser clara. Toda especialidad farmacéutica parenteral debe inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contendor lo permitan.
Extraer la cantidad requerida de ***ITERBIL®*** solución para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50-100 ml de solución salina al 0,9% o solución de lactato sódico compuesta (Ringer Lactato).
Incompatibilidad de la solución intravenosa
ITERBIL® es incompatible con soluciones de dextrosa al 5%, Hespan o soluciones con bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar la tasa de degradación de Azacitidina, y por lo tanto deben evitarse.
Administración intravenosa
La solución de ***ITERBIL®*** se administra por vía intravenosa. Administrar la totalidad de la dosis en un período de 10-40 minutos. La administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución del frasco ampolla de ***ITERBIL®***.
Estabilidad de la solución
ITERBIL® reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

CONTRAINDICACIONES
ITERBIL® no está indicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a Azacitidina o a manitol. Está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadío avanzado (Ver ***PRECAUCIONES***).

ADVERTENCIAS
El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad. (Ver ***PRECAUCIONES***)
Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina es teratogénico en animales. Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. (Ver ***PRECAUCIONES***)
Dado que Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. (Ver ***PRECAUCIONES***). Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadío avanzado (Ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Raramente se han observado anormalidades renales con el uso de Azacitidina. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a < 20 mEq/l o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse o suspenderse la dosis según se describe en ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***.

PRECAUCIONES
Análisis de laboratorio
El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores nadir (los valores más bajos) de acuerdo a lo descrito en ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***.
Deben realizarse exámenes bioquímicos de funcionalidad hepática y creatinina sérica previamente a la iniciación de la terapia.
Efectos teratogénicos: embarazo categoría D
Azacitidina puede causar lesiones fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se observó que Azacitidina causó malformaciones congénitas en animales. No hay estudios adecuados y bien controlados con Azacitidina en mujeres embarazadas. Si se utiliza la droga durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada durante la administración de la droga, se le deberá advertir a la misma del potencial daño al feto. Durante el tratamiento con Azacitidina se deberá alertar a las mujeres en edad fértil que deben evitar el embarazo.
Se desaconseja a los hombres procrear durante el tratamiento con Azacitidina. En estudios con animales, en ratones y ratas machos con tratamiento previo a la concepción, se observó un aumento de la pérdida embriofetal en las parejas femeninas. Las parejas mujeres de hombres que reciben Azacitidina no deberían quedar embarazadas.
Los estudios de embriotoxicidad temprana en ratones revelaron una frecuencia del 44% en la muerte intrauterina de los embriones (aumento en la absorción) luego de una única inyección intraperitoneal (IP) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²) de Azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías en el desarrollo cerebral de los ratones que recibieron Azacitidina hasta el día 15 de gestación con dosis de 3-12 mg/m² (aproximadamente el 4%-16% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²).
En ratas, Azacitidina fue claramente embriotóxica, cuando se administró IP en los días 4-8 de gestación (post- implante) en una dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m²); sin embargo, el tratamiento durante el periodo de preimplante (en los días 1-3 de gestación) no provocó efectos adversos en los embriones. Azacitidina provocó múltiples anomalías fetales en ratas luego de una única dosis IP de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria recomendada para humanos en base a mg/m2) administrada en los días 9, 10, 11 ó 12 de gestación. En este estudio, Azacitidina causó muerte fetal cuando se administró en dosis de 3-12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación; el promedio de animales vivos por cría se redujo al 9% del grupo control a la dosis máxima en el día 9 de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías del SNC (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie equino varo, sindactilia, oligodactilia) y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías costales).
Lactancia
Se desconoce si Azacitidina o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Dado el potencial tumorigénico mostrado para Azacitidina en estudios en animales, y la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.
Empleo en insuficiencias hepática y renal
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y alteración de la función renal o hepática ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, por lo que se deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con Azacitidina, raramente se informó coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/l. Azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadío avanzado (Ver ***CONTRAINDICACIONES***).
En los pacientes con alteración de la función renal deberá monitorearse de cerca la toxicidad ya que Azacitidina y sus metabolitos se excretan por vía renal (Ver sección ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Raramente se observaron alteraciones renales, desde aumento de creatinina sérica a insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con Azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para otras patologías. Asimismo, se observó acidosis tubular renal, definida con una caída de bicarbonato sérico a < 20 mEq/l en asociación con orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mEq/l) en pacientes con LCM tratados con Azacitidina y Etopósido. De producirse una disminución inexplicada de bicarbonato sérico a < 20 mEq/l o aumentos del BUN o de la creatinina sérica, deberá reducirse o suspenderse la dosis según se describe en la sección ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***.
Empleo en pediatría
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes pediátricos.
Empleo en geriatría
Del número total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, 62% fueron mayores de 65 años y 21% fueron mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Además, no existieron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas observadas en pacientes mayores de 65 años, en comparación a pacientes más jóvenes. Los datos de supervivencia de pacientes mayores a 65 años fueron consistentes con los resultados de supervivencia generales.
La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con frecuencias similares en los pacientes < 65 años de edad y en los pacientes ≥ 65 años.
Es sabido que Azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por vía urinaria, y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal insuficiente. Dado que los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar función renal disminuida, puede ser útil monitorear en ellos la funcionalidad renal. (Ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, y ADVERTENCIAS***).
Raza y género
No existieron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad y eficacia de Azacitidina entre pacientes masculinos y femeninos. Más del 90% de los pacientes en ensayos clínicos fueron caucásicos. Por lo tanto, no fue posible la comparación entre pacientes caucásicos y no caucásicos.
Interacciones
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Azacitidina.
Un estudio *in vitro* en el que se incubó Azacitidina en fracciones de hígado humano reveló que Azacitidina puede metabolizarse en el hígado. No se ha estudiado si el metabolismo de Azacitidina puede verse afectado por inhibidores o inductores conocidos de las enzimas microsomales.
Un estudio *in vitro* en hepatocitos humanos de cultivo indicó que Azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no causa ninguna inhibición de CYP2B6 y CYP2C8. Se desconoce el potencial de inhibición de Azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 (CYP).
Los estudios *in vitro* con cultivos de hepatocitos humanos indican que Azacitidina en concentraciones de 1,0 µM a 100 µM no induce CYP 1A2, 2C19 6 3A4/5.
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
El potencial carcinogénico de Azacitidina fue evaluado en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra a una dosis de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m², aproximadamente 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) administrada por vía intraperitoneal (IP) tres veces por semana durante 52 semanas. Se observó una incidencia aumentada de tumores en el sistema linforreticular, pulmón, glándula mamaria y piel, en ratones tratados con dosis de Azacitidina IP de 2,0 mg/kg (6,0 mg/m², aproximadamente un 8% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas tratadas dos veces por semana con dosis de 15 o 60 mg/m² (aproximadamente 20-80% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares, en comparación con el control.
El potencial mutagénico y clastogénico de Azacitidina fue evaluado en sistemas bacterianos *in vitro* con *Salmonella typhimurium* cepas TA100 y varias cepas de trpE8, *Escherichia coli cepas* WP14 Pro, WP3103P, WP3104P y CC103; en el ensayo *in vitro* de mutación de genes en células de linfoma de ratón y células de linfoblasto humano; y en el ensayo de micronúcleo *in vitro* en células L5178Y de linfoma de ratón y células embrionales de hámster Syrian. Azacitidina resultó mutagénico en los sistemas celulares bacterianos y de mamíferos. El efecto clastogénico de Azacitidina se demostró por la inducción del micronúcleo en células

prospecto ITERBIL:Maquetación 1 5/9/17 09:10 Página 2

de ratón L5718Y y células de embrión de hámster Syrian.
La administración a ratones machos de dosis de Azacitidina de 9,9 mg/m² (aproximadamente 9% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) diariamente durante los 3 días previos a la población con ratones hembras resultó en disminución de la fertilidad y pérdida de crías durante el desarrollo embrionario y postnatal subsecuente. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 ó 16 semanas a dosis de 15-30 mg/m² (aproximadamente 20-40% de la dosis diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) resultó en pérdida de peso de los testículos y epidídimos, y recuentos espermáticos disminuidos acompañados por tasas de embarazo disminuidas y aumento de la pérdida de los embriones en las parejas hembras. En un estudio relacionado, en ratas macho tratadas durante 16 semanas con dosis de 24 mg/m², resultó en un aumento de los embriones anormales en las parejas hembras cuando se examinaron en el día 2 de gestación.

REACCIONES ADVERSAS

Generalidades

Reacciones adversas descritas en otras secciones: Anemia, neutropenia, trombocitopenia, aumento de la creatinina sérica, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, hipopotasemia, coma hepático (ver ***PRECAUCIONES***).
Reacciones adversas más frecuentes (vía subcutánea o intravenosa): Náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, eritema en el sitio de la inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más frecuentes para la vía intravenosa también incluyeron: petequias, escalofríos, debilidad e hipopotasemia.
Reacciones adversas que frecuentemente (>2%) requirieron intervención clínica (vía subcutánea o intravenosa)
Interrupción de la dosis: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.
Mantenimiento de la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, neumonía, neutropenia febril.
Reducción de la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
Reacciones adversas en ensayos clínicos
Dado que los ensayos clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los mismos no pueden compararse directamente con tasas de ensayos con otras drogas, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.
Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Azacitidina en 443 pacientes con SMD de 4 ensayos clínicos (ver ***Farmacología Clínica***). Azacitidina fue estudiada principalmente en ensayos controlados con cuidados paliativos y en ensayos no controlados (n=150 y n=118, respectivamente). La población en los estudios de administración subcutánea (n=220) tenía entre 23 a 92 años de edad (media 66,4), el 68% eran hombres y el 94% de raza blanca, y tenían SMD o LMA. La población en el estudio con administración IV (n=48) tenía de 35 a 81 años de edad (media 63,1 años), el 65% eran hombres y el 100% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias promedio de 50 a 100 mg/m².
En otro estudio clínico, se expusieron a Azacitidina un total de 175 pacientes con SMD de alto riesgo (principalmente los subtipos AREB y AREB-T). De estos pacientes se expusieron a 119 de ellos a 6 o más ciclos, y a 63 a por lo menos 12 ciclos. La edad promedio de esta población era de 68,1 años (que iba de 42 a 83 años de edad), el 74% eran hombres y el 99% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias de Azacitidina de 75 mg/m². La **Tabla 5** presenta las reacciones adversas más frecuentes, según sistema u órgano, relacionados o no con la droga, observados en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con Azacitidina (SC). Es importante tener en cuenta que la duración de la exposición fue más prolongada para el grupo tratado con Azacitidina que para el grupo de observación: los pacientes que recibieron Azacitidina por un período medio de 11,4 meses, mientras que el tiempo medio en el brazo observacional fue de 6,1 meses.

TABLA 5

Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia (≥5,0% en todos los Pacientes Tratados con Azacitidina SC)

Clase de Sistema de Órganos Término Preferido[a]	Número (%) de pacientes Todos Azacitinida[b] (N=220)	Observación[c] (N=92)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	153 (69,5)	59 (64,1)
Anemia agravada	12 (5,5)	5 (5,4)
Neutropenia febril	36 (16,4)	4 (4,3)
Leucopenia	106 (48,2)	27 (29,3)
Neutropenia	71 (32,3)	10 (10,9)
Trombocitopenia	144 (65,5)	42 (45,7)
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26 (11,8)	1 (1,1)
Constipación	74 (33,6)	6 (6,5)
Diarrea	80 (36,4)	13 (14,1)
Sangrado de encías	21 (9,5)	4 (4,3)
Materia fecal blanda	12 (5,5)	0
Hemorragia bucal	11 (5,0)	1 (1,1)
Náuseas	155 (70,5)	16 (17,4)
Estomatitis	17 (7,7)	0
Vómitos	119 (54,1)	5 (5,4)
Trastornos generales y condiciones de sitio de administración		
Dolor de pecho	36 (16,4)	5 (5,4)
Hematoma en el sitio de la inyección	31 (14,1)	0
Eritema en el sitio de la inyección	77 (35,0)	0
Granuloma en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Dolor en el sitio de la inyección	50 (22,7)	0
Cambios de pigmentación en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Prurito en el sitio de la inyección	15 (6,8)	0
Reacción en el sitio de la inyección	30 (13,6)	0
Hinchazón en el sitio de la inyección	11 (5,0)	0
Aletargamiento	17 (7,7)	2 (2,2)
Malestar	24 (10,9)	1 (1,1)
Pirexia	114 (51,8)	28 (30,4)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	32 (14,5)	3 (3,3)
Neumonía	24 (10,9)	5 (5,4)
Infección en el tracto respiratorio superior	28 (12,7)	4 (4,3)
Daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Hemorragia postprocedimiento	13 (5,9)	1 (1,1)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	49 (22,3)	3 (3,3)
Dolor en la pared pectoral	11 (5,0)	0
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	41 (18,6)	5 (5,4)
Dolor de cabeza	48 (21,8)	10 (10,9)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	29 (13,2)	3 (4,3)
Insomnio	24 (10,9)	4 (4,3)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	64 (29,1)	11 (12,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	11 (5,0)	1 (1,1)
Equimosis	67 (30,5)	14 (15,2)
Eritema	37 (16,8)	4 (4,3)
Sarpullido	31 (14,1)	9 (9,8)
Nódulos en la piel	11 (5,0)	1 (1,1)
Urticaria	13 (5,9)	1 (1,1)
Trastornos vasculares		
Hematoma	19 (8,6)	0
Hipotensión	15 (6,8)	2 (2,2)
Petequia	52 (23,6)	8 (8,7)

[a] Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento.
[b] Incluye reacciones adversas de todos los pacientes expuestos a Azacitidina. Incluye los pacientes después del cruzamiento de observaciones.
[c] Incluye reacciones adversas sólo del período de observación: excluye cualquier evento adverso después del cruzamiento con Azacitidina.

La **Tabla 6** presenta las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con Azacitidina en otro estudio clínico. La duración de la exposición al tratamiento con Azacitidina fue más prolongado (media 12,2) en comparación con el mejor cuidado paliativo (media de 7,5 meses).

Tabla 6

Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia (≥5,0% en todos los Pacientes Tratados con Azacitidina y el Porcentaje con Reacciones NCI CTC Grado 3/4)

Clase de Sistemas de Órganos Término Preferido[a]	Número (%) de pacientes Cualquier grado		Grado 3/4	
	Azacitidina (N=175) paliativo	Sólo mejor cuidado (N=175) (N=102)	Azacitidina paliativo	Sólo mejor cuidado (N=102)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	90 (51,4)	45 (44,1)	24 (13,7)	9 (8,8)
Neutropenia febril	24 (13,7)	10 (9,8)	22 (12,6)	7 (6,9)
Leucopenia	32 (18,3)	2 (2)	26 (14,9)	1 (1)
Neutropenia	115 (65,7)	29 (28,4)	107 (61,1)	22 (21,6)
Trombocitopenia	122 (69,7)	35 (34,3)	102 (58,3)	29 (28,4)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	22 (12,6)	7 (6,9)	7 (4)	0
Constipación	88 (50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Diarrea	10 (5,7)	2 (2)	0	0
Náuseas	84 (48)	12 (11,8)	3 (1,7)	0
Vómitos	47 (26,9)	7 (6,9)	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	42 (24)	12 (11,8)	6 (3,4)	2 (2,0)
Ardor en el sitio de la inyección	9 (5,1)	0	0	0
Eritema en el sitio de la inyección	75 (42,9)	0	0	0
Hematoma en el sitio de la inyección	11 (6,3)	0	0	0
Endurecimiento del sitio de la inyección	9 (5,1)	0	0	0
Dolor en el sitio de la inyección	33 (18,9)	0	0	0
Erupción en el sitio de la inyección	10 (5,7)	0	0	0
Reacción en el sitio de inyección	51 (29,1)	0	1 (0,6)	0
Pirexia	53 (30,3)	18 (17,6)	8 (4,6)	1 (1,0)
Infecciones e infestaciones				
Rinitis	10 (5,7)	1 (1,0)	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	16 (9,1)	4 (3,9)	3 (1,7)	0
Infección del tracto urinario	15 (8,6)	3 (2,9)	3 (1,7)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	14 (8)	0	1 (0,6)	0
Trastornos metabólicos y de nutrición				
Hipocalemia	11 (6,3)	3 (2,9)	3 (1,7)	3 (2,9)
Trastornos del sistema nervioso				
Aletargamiento	13 (7,4)	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Insomnio	15 (8,6)	3 (2,9)	0	0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	11 (6,3)	2 (2,0)	4 (2,3)	1 (1,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	26 (14,9)	5 (4,9)	6 (3,4)	2 (2,0)
Disnea de esfuerzo	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Dolor faringolaríngeo	11 (6,3)	3 (2,9)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eritema	13 (7,4)	3 (2,9)	0	0
Petequia	20 (11,4)	4 (3,9)	2 (1,1)	0
Prurito	21 (12)	2 (2,0)	0	0
Erupción	18 (10,3)	1 (1,0)	0	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	15 (8,6)	4 (3,9)	2 (1,1)	2 (2,0)

[a] Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento.

En los estudios clínicos con la administración de Azacitidina subcutánea, las reacciones adversas de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, y eritema/reacciones en el sitio de inyección, tendieron a incrementar su incidencia con dosis mayores de Azacitidina. Los eventos adversos que tendieron a ser más pronunciados durante los primeros ciclos (1 y 2) de tratamiento SC comparado con ciclos posteriores incluyeron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema/dolor/ardor/reacción en el sitio de inyección, petequias, mareos, ansiedad, hipopotasemia, e insomnio. No ocurrieron reacciones adversas que aumentaran su frecuencia con el curso del tratamiento.
En general, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios IV y SC. Los eventos adversos que parecieron estar específicamente asociados con la administración IV incluyeron: reacciones en el sitio de infusión (por ejemplo, eritema o dolor) y reacciones en el sitio de aplicación del catéter (por ejemplo, infección, eritema o hemorragia).
En ensayos clínicos, con administración de Azacitidina tanto SC o IV, se reportaron las siguientes reacciones adversas serias, con una tasa de frecuencia menor al 5% (y no se describió en las **Tablas 5 y 6**).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, esplenomegalia.
Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, miocardiopatía congestiva.
Trastornos oculares: Hemorragia del ojo.
Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, hemorragias gastrointestinales, melena, abscesos perirrectales.
Trastornos generales y en el sitio de administración: Hemorragia en el sitio del catéter, deterioro general de la condición física, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
Trastornos hepatobiliares: Colecistitis.
Trastornos del sistema inmunológico: Shock anafiláctico, hipersensibilidad.
Infecciones e infestaciones: Abscesos en las extremidades, infecciones bacterianas, celulitis, blastomicosis, infección en el sitio de la inyección, sepsis por Klebsiella, sepsis neutropénica, faringitis por estreptococos, neumonía por Klebsiella, sepsis, shock séptico, bacteriemia por estafilococos, infección por estafilococos, toxoplasmosis.
Trastornos del metabolismo y nutrición: Deshidratación.
Trastornos del tejido conjuntivo y del músculo esquelético: Dolor óseo agravado, debilidad muscular, dolor cervical.
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: Leucemia cutis.
Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragia intracraneal.
Trastornos renales y urinarios: Dolor en la región inguinal, insuficiencia renal.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Hemoptisis, infiltrados pulmonares, neumonitis, distrés respiratorio.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pioderma gangrenoso, exantema prurítico, induración de la piel.
Procedimientos médicos y quirúrgicos: Colecistectomía.
Trastornos vasculares: Hipotensión ortostática.
En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de Azacitidina.
Las reacciones adversas que fueron descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con Azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4); reacciones gastrointestinales (60,6%), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%; generalmente de grado 1 ó 2).
Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves que se notificaron fueron infecciones tales como sepsis neutropénica y neumonía (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).
La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.
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.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis	Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, celulitis, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Insuficiencia medular, pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hipopotasemia		Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión, ansiedad, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular		
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculo esquelético		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, 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.	Lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia. Malestar		Necrosis en el lugar de la inyección.
Exploraciones complementarias		Disminución del peso		

* Rara vez se notificaron casos mortales

Reacciones adversas hematológicas
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con Azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. 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 (por ejemplo 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 infecciones graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%), algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (por ejemplo G-CSF) para la neutropenia.
Hemorragias
Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben Azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva (0,8%) y hemorragia intracraneal (0,5%). 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 (0,25%) 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 estudios, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con Azacitidina, ni a la disminución de la dosis de Azacitidina.
La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema, inflamación y prurito en el lugar de la inyección, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
Reacciones adversas gastrointestinales
Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con Azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas se trataron sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.
Reacciones adversas renales
En pacientes tratados con Azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).
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 (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).
Experiencia Poscomercialización
Se recibieron informes de enfermedad pulmonar intersticial en el contexto poscomercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

Solo se informó un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi cuatro veces la dosis inicial recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente. En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir terapia de apoyo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosificación con Azacitidina.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:	(011) 4962-6666/2247
-Hospital Alejandro Posadas:	(011) 4654-6648/4658-7777
-Hospital Juan A. Fernández:	(011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

ITERBIL® / AZACITIDINA, Inyectable liofilizado:
Envases con 1 frasco ampolla para un sólo uso de 100 mg de Azacitidina como polvo liofilizado.

CONSERVACIÓN

Conservar el frasco ampolla sin reconstituir a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.
Estabilidad de la suspensión
ITERBIL®, reconstituido para administración subcutánea con agua estéril para inyección no refrigerada puede conservarse por hasta 1 hora a 25°C o por hasta 8 horas entre 2°C y 8°C. Cuando se reconstituye con agua estéril para inyección refrigerada (2°C- 8°C) puede almacenarse durante 22 horas entre 2°C y 8°C.
Estabilidad de la solución
ITERBIL® reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25°C, pero la administración debe completarse dentro de 1 hora de la reconstitución.

INFORMACIÓN PARA MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO

Recomendaciones para una manipulación segura
ITERBIL® es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipular y preparar suspensiones de Azacitidina. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer.
Si el producto reconstituido entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, debe lavarse a fondo con agua.

Incompatibilidades
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados más adelante en ***Procedimiento de reconstitución.***

Procedimiento de reconstitución
ITERBIL® se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El período de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C). A continuación se facilita información sobre la conservación de la suspensión reconstituida.
1. Se debe contar con los siguientes elementos: Frasco/s ampolla de ***ITERBIL®***; frasco/s ampolla de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles, toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. El tapón debe sanitizarse con las toallitas humedecidas en alcohol, luego se deben extraer 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa, que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables, debe introducirse a través del tapón de goma del frasco ampolla de ***ITERBIL®***, previamente sanitizado con toallitas humedecidas en alcohol; a continuación, se inyecta en el frasco ampolla el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el frasco ampolla debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de Azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. **La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no deben utilizarse dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.**
5. El tapón de goma debe limpiarse con alcohol y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el frasco ampolla debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del frasco ampolla la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a agitarse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a producir la suspensión, 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.**

Conservación del medicamento reconstituido
Para uso inmediato:
La suspensión de ***ITERBIL®*** puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.
Para uso posterior
Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en una heladera (temperatura entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a 8 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.
Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), la suspensión reconstituida debe colocarse en una heladera (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 22 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a 22 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.
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.

Cálculo de una dosis individual
La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

Dosis total (mg) = dosis (mg/m²) × SC (m²)

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

Dosis, mg/m² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m²	Número de frascos ampolla necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida requerida
75 mg/m² (100%)	135 mg	2	5,4 ml
37,5 mg/m² (50%)	67,5 mg	1	2,7 ml
25 mg/m² (33%)	45 mg	1	1,8 ml

Forma de administración
No filtrar la suspensión después de la reconstitución.
ITERBIL® reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.
Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.
Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 55.893
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Laboratorio Kemex S.A, Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de revisión: Agosto 2017

5105-1-D/0417

MEDIDA 360x470 mm.