

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azacitidina Zentiva ks 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de azacitidina. Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 25 mg de azacitidina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión inyectable.

Polvo liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con azacitidina debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Posología

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m² de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes (ver sección 4.4); puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

No se debe intercambiar azacitidina polvo para suspensión inyectable 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 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 sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorizar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

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

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, y recuento plaquetario $\geq 75,0 \times 10^9/l$) antes del primer tratamiento

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuentos nadir del ciclo		% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Recuperación = recuentos \geq recuento nadir + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

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

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

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50 % con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50 %, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤ 50 %, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
	Recuperación* ≤ 21 días	Recuperación* > 21 días

15-50 %	100 %	50 %
<15 %	100 %	33 %

*Recuperación = recuentos \geq recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial - recuento nadir])

Tras las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debería volver a ser de 28 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial (ver sección 5.2). Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de azacitidina en niños de 0 a 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

La azacitidina reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

Después de la reconstitución, no se debe filtrar la suspensión. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.4).

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver sección 4.8). Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica (ver sección 4.2). Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado casos de coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en los pacientes con una carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, cinco pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplicadas del bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse (ver sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico.

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre los sujetos con la función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver sección 4.2).

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 sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento, ver también sección 4.8.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes de registro (AZA PH GL 2003 CL 001 y AZA-AML-001); por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de la azacitidina en estos pacientes. Los datos recientes de un ensayo clínico en pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiacos con azacitidina (ver sección 4.8). Por lo tanto, se aconseja precaución al prescribir azacitidina a estos pacientes. Se debe considerar una evaluación cardiopulmonar antes y durante el tratamiento.

Fascitis necrosante

Se han notificado casos de fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con azacitidina. Se debe suspender el tratamiento con azacitidina en los pacientes que presenten fascitis

necrosante y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con riesgo de sufrir dicho síndrome son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben azacitidina inyectable. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal (ver sección 4.8). 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables (ver sección 5.2).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, la azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Lactancia

Se desconoce si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Fertilidad

No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver sección 5.3). Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes

de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

En el 97 % de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8 %) y neumonía (2,5 %) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5 %), reacciones de hipersensibilidad (0,25 %) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5 %], hemorragia gastrointestinal [0,8 %] y hemorragia intracraneal [0,5 %]).

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

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 10 %) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina del estudio AZA-AML-001 fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (3,0 %), infección de las vías urinarias (3,0 %), trombocitopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %).

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

TABLA 1: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM) NOTIFICADAS EN PACIENTES CON SMD O LMA TRATADOS CON AZACITIDINA (ENSAYOS CLÍNICOS Y EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			Fascitis necrosante*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)					Síndrome de diferenciación*, ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia*, insuficiencia medular			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardiacos		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal * (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofílica febril aguda, pioderma gangrenoso		Vasculitis cutánea

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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)	
Exploraciones complementarias	Disminución del peso				

* = rara vez se han notificado casos mortales

^a = ver sección 4.4

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los 2 primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones

La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves como sepsis, incluyendo sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva y hemorragia intracraneal. Se debe vigilar la presencia de

signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en los pacientes que recibían azacitidina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo

La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas, ver sección 4.8 Infecciones.

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

Acontecimientos cardiacos

Los datos de un ensayo clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento estadísticamente significativo de los acontecimientos cardiacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años (con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años 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 azacitidina para SMD (n = 10) o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (n = 18) (ver sección 5.1).

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 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 azacitidina para la LMA en recaída molecular tras una primera remisión [RC1] (ver sección 5.1).

Los 7 pacientes experimentaron, al menos, 1 acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT). Dos pacientes experimentaron un acontecimiento relacionado con el tratamiento que provocó la interrupción de la dosis (neutropenia febril, neutropenia).

No se identificó ningún indicio de seguridad nuevo en el número limitado de pacientes pediátricos tratados con azacitidina durante el transcurso del estudio clínico. El perfil global de seguridad fue compatible con el de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los ensayos clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada.

En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina; código ATC: L01BC07

Mecanismo de acción

Se cree que la azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN. Los efectos citotóxicos de la azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de la azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular,

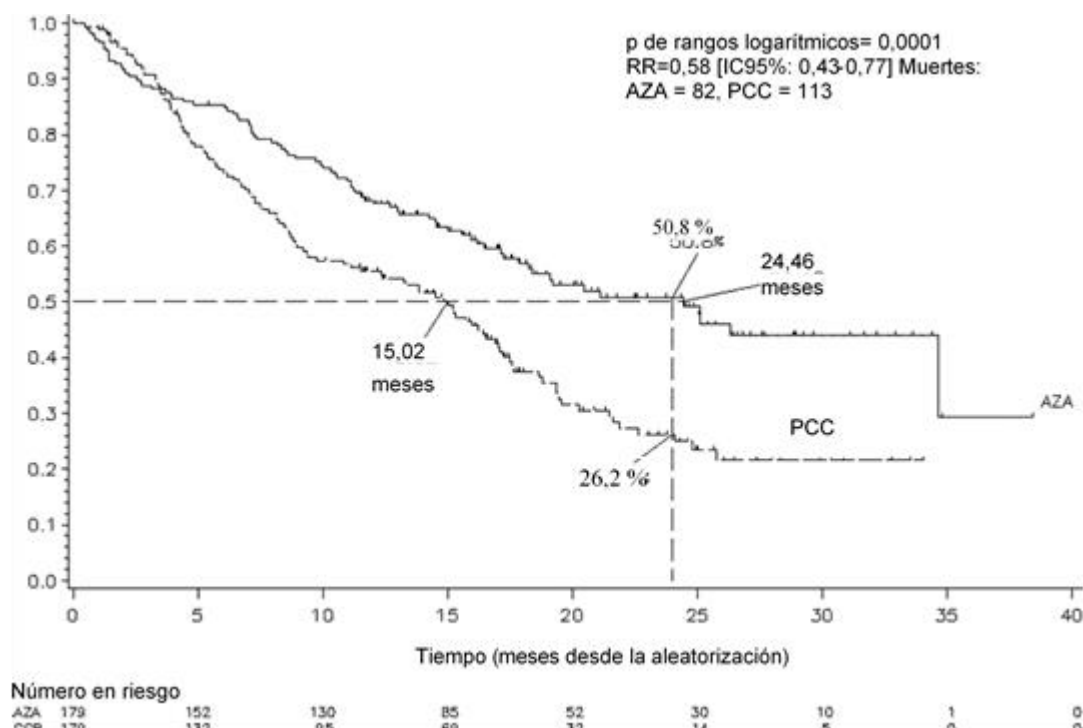
diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina con los desenlaces clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

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

Se estudiaron la eficacia y la seguridad de azacitidina en un ensayo comparativo internacional, multicéntrico, controlado, abierto, aleatorizado, con grupos paralelos y de fase III (AZA PH GL 2003 CL 001), en pacientes adultos con: SMD intermedio 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T) y leucemia mielomonocítica crónica modificada (LMMCM) según el sistema de clasificación franco-americano-británico (FAB). Actualmente, en el sistema vigente de clasificación de la OMS, se considera que los pacientes con RAEB-T (del 21 al 30 % de blastos) son pacientes con LMA. Se comparó el tratamiento con azacitidina más el mejor tratamiento de soporte (BSC) (n = 179) con pautas de cuidados convencionales (PCC). Las PCC consistieron en el BSC solo (n = 105), citarabina a dosis bajas más el BSC (n = 49) o quimioterapia de inducción estándar más el BSC (n = 25). Antes de la asignación aleatoria, los pacientes fueron preseleccionados por su médico para una de las tres PCC. Los pacientes recibieron esta pauta preseleccionada si no fueron asignados aleatoriamente para recibir azacitidina. Como parte de los criterios de inclusión, se exigió a los pacientes que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Se excluyó del ensayo a los pacientes con SMD secundarios. El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia global. La azacitidina se administró a una dosis por vía subcutánea de 75 mg/m² diarios, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de nueve ciclos (intervalo = 1-39), y una media de 10,2 ciclos. Dentro de la población con intención de tratar (ITT), la mediana de edad fue de 69 años (intervalo de 38 a 88 años).

En el análisis ITT de 358 pacientes (179 que recibieron azacitidina y 179 PCC), el tratamiento con azacitidina se asoció a una mediana de supervivencia de 24,46 meses, en comparación con 15,02 meses en el caso de los que recibieron el tratamiento de PCC, una diferencia de 9,4 meses, con un valor de p de rangos logarítmicos estratificados de 0,0001. La razón de riesgos para el efecto del tratamiento fue 0,58 (IC 95 %: 0,43-0,77). Las tasas de supervivencia a los dos años fueron del 50,8 % en el caso de los pacientes tratados con azacitidina, en comparación con el 26,2 % de los pacientes que recibieron PCC (p <0,0001).



LEYENDA: AZA = azacitidina; PCC = pautas de cuidados convencionales; IC = intervalo de confianza; RR = razón de riesgos.

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

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

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

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

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

La respuesta fue evaluada por el investigador o por un comité de revisión independiente (CRI). La respuesta total (remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) determinada por el investigador fue del 29 % en el grupo tratado con azacitidina y del 12 % en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales ($p = 0,0001$). La respuesta total (RC + RP) determinada por el CRI en el ensayo AZA PH GL 2003 CL 001 fue del 7 % (12/179) en el grupo tratado con azacitidina, en comparación con el 1 % (2/179) en el grupo combinado con pautas de cuidados convencionales ($p = 0,0113$). Las diferencias entre las evaluaciones de la respuesta por el CRI y por el investigador se produjeron a consecuencia de los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG, International Working Group), que requieren mejoría en los recuentos en sangre periférica y en el mantenimiento de estas mejorías durante un mínimo de 56 días. Se demostró también un beneficio en cuanto a la supervivencia en los pacientes que no habían logrado una respuesta completa o parcial después del tratamiento con azacitidina. Se alcanzó una mejoría hematológica (mayor o menor), como la determina el CRI, en el 49 % de los pacientes que recibieron azacitidina, en comparación con el 29 % de los pacientes combinados tratados con pautas de cuidados convencionales ($p < 0,0001$).

En los pacientes con una o más anomalías citogenéticas al inicio, el porcentaje de pacientes con una

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

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

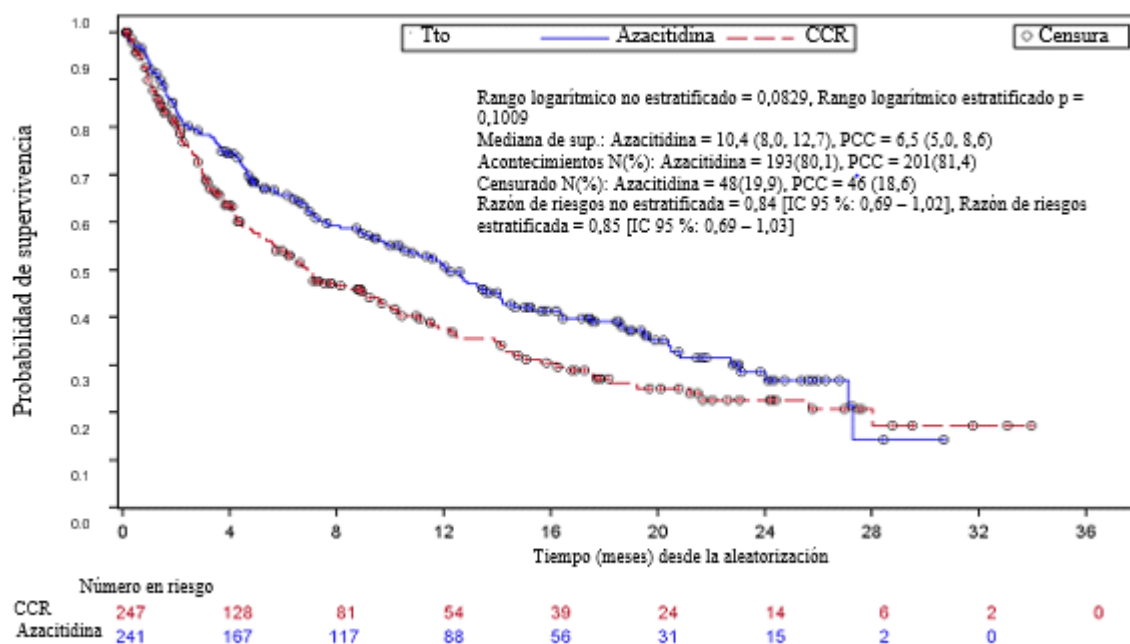
Los resultados que se muestran a continuación se refieren a la población por intención de tratar del estudio AZA-AML-001 (ver sección 4.1 para la indicación aprobada).

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

La azacitidina se administró por vía subcutánea a una dosis de 75 mg/m^2 al día durante 7 días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días), durante una mediana de 6 ciclos (intervalo: 1 a 28). Los pacientes solo con BSC durante una mediana de 3 ciclos (intervalo: 1 a 20), los pacientes con citarabina a dosis bajas durante una mediana de 4 ciclos (intervalo: 1 a 25) y los pacientes con quimioterapia intensiva estándar durante una mediana de 2 ciclos (intervalo: 1 a 3, ciclo de inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación).

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

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



El modelo de regresión de COX ajustado para los factores pronósticos inicialmente especificados determinó una razón de riesgos para azacitidina del 0,80 (IC del 95 % = 0,66; 0,99; p = 0,0355) en comparación con las CCR.

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

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

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

El tratamiento con azacitidina mejoró los recuentos en sangre periférica y llevó a una disminución de la necesidad de transfusiones de hematíes y de plaquetas. Se consideró que un paciente era dependiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas al inicio si el sujeto había recibido una o más transfusiones de

hematíes o de plaquetas durante los 56 días (8 semanas) anteriores a la aleatorización. Se consideró que un paciente era independiente de las transfusiones de hematíes o de plaquetas durante el periodo de tratamiento si el sujeto no había recibido transfusiones de hematíes o de plaquetas durante 56 días consecutivos durante el periodo de notificación, respectivamente.

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

De los pacientes del grupo tratado con azacitidina dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio, el 40,6 % (IC 95 % = 30,9, 50,8) de estos pacientes pasaron a ser independientes de las transfusiones de plaquetas durante el periodo de tratamiento, en comparación con el 29,3 % (IC 95 % = 19,7, 40,4) de los pacientes de los grupos combinados tratados con las PCC. En los pacientes dependientes de las transfusiones de plaquetas al inicio y que alcanzaron independencia transfusional durante el tratamiento, la mediana de la duración de la independencia de las transfusiones de plaquetas fue de 10,8 meses en el grupo que recibió azacitidina y de 19,2 meses en el grupo tratado con las PCC.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluó utilizando el cuestionario genérico de la calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Los datos de la CdVRS se pudieron analizar en un subgrupo de la población total del ensayo. Aunque el análisis tiene limitaciones, los datos disponibles sugieren que los pacientes no presentan un deterioro significativo en la calidad de vida durante el tratamiento con azacitidina.

Población pediátrica

El estudio 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 azacitidina antes de TCMH en pacientes pediátricos con LMMJ o SMD avanzados de nuevo diagnóstico. El objetivo principal del estudio clínico fue evaluar el efecto de azacitidina sobre la tasa de respuesta el día 28 del ciclo 3.

Los pacientes (SMD, n = 10; LMMJ, n = 18, 3 meses a 15 años; 71% varones) recibieron tratamiento con 75 mg/m² de azacitidina por vía intravenosa, diariamente los días 1 a 7 de un ciclo de 28 días durante un mínimo de 3 ciclos y un máximo de 6 ciclos.

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

En el grupo del estudio de 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 LMMI presentaron una respuesta clínica el día 28 del ciclo 3, de estos 11 sujetos, 9 (50%) sujetos tuvieron una respuesta clínica confirmada (3 sujetos con remisión clínica completa [cCR por sus siglas en inglés] y 6 con remisión clínica parcial [pCR por sus siglas en inglés]). Entre la cohorte de pacientes con LMMJ tratados con azacitidina, 7 (43,8%) pacientes tuvieron una respuesta plaquetaria sostenida (recuentos $\geq 100 \times 10^9/l$) y 7 (43,8%) pacientes necesitaron transfusiones en el momento del TCMH. De 18 pacientes, 17 procedieron al TCMH.

Debido al diseño del estudio (pequeño número de pacientes y diversos factores de confusión), no se puede concluir a partir de este estudio clínico si azacitidina antes del TCMH mejora la supervivencia global en pacientes con LMMJ.

El estudio AZA-AML-004 fue un estudio de fase 2, multicéntrico y abierto para evaluar la seguridad, la farmacodinamia y la eficacia de azacitidina en comparación con la ausencia de tratamiento antineoplásico

en niños y adultos jóvenes con LMA en recaída molecular tras RC1.

Siete pacientes (mediana de edad, 6,7 años [intervalo de 2 a 12 años]; 71,4 % varones) recibieron tratamiento con 100 mg/m² de azacitidina por vía intravenosa, diariamente los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 3 ciclos.

Cinco pacientes lograron una evaluación de enfermedad mínima residual (EMR) el día 84, con 4 pacientes en estabilización molecular (n = 3) o mejoría molecular (n = 1) y 1 paciente en recaída clínica. Seis de los 7 pacientes (90 % [IC 95 % = 0,4; 1,0]) tratados con azacitidina se sometieron a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Dado el pequeño tamaño muestral, no es posible determinar la eficacia de azacitidina en la LMA pediátrica.

Ver la sección 4.8 para consultar la información sobre seguridad.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², 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/m²) fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC).

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m².

Distribución

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

Biotransformación

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

La azacitidina sufre hidrólisis espontánea y desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de la azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio *in vitro* de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 μM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), la azacitidina en concentraciones de hasta 100 μM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de ¹⁴C-azacitidina, el 85 % y 50 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que < 1 % se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia hepática (ver sección 4.2), del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la 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 5.1). La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con SMD fue de 13,3 (1,9-15) años y 2,1 (0,2-6,9) años para los pacientes con LMMJ.

Tras la administración intravenosa de una dosis de 75 mg/m², azacitidina alcanzó rápidamente la C_{max} en un plazo de 0,083 horas en las poblaciones de SMD y LMMJ. Las medias geométricas de C_{max} fueron 1797,5 ng/ml y 1066,3 ng/ml, y las medias geométricas del AUC_{0-∞} fueron 606,9 ng·h/ml y 240,2 ng·h/ml, para los pacientes con SMD y LMMJ, respectivamente. La media geométrica del volumen de distribución en los sujetos con SMD y LMMJ fue de 103,9 l y 61,1 l, respectivamente. La exposición plasmática total de azacitidina pareció ser mayor en los sujetos con SMD; sin embargo, se observó una variabilidad interpaciente de moderada a alta para el AUC y la C_{max}.

Las medias geométricas del t_{1/2} fueron 0,4 horas y 0,3 horas, y las medias geométricas de aclaramiento fueron 166,4 l/h y 148,3 l/h para SMD y LMMJ, respectivamente.

Se combinaron los datos farmacocinéticos del estudio AZA-JMML-001 y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 sujetos adultos con SMD a los que se les administraron 75 mg/m² de azacitidina por vía intravenosa en el estudio AZA-2002-BA-002. La C_{max} y el AUC_{0-t} medios de azacitidina fueron similares entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos tras la administración intravenosa (2750 ng/ml frente a 2841 ng/ml y 1025 ng·h/ml frente a 882,1 ng·h/ml, respectivamente).

En el estudio 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 5.1). La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con LMA fue de 6,7 (2-12) años.

Tras la administración de varias dosis de 100 mg/m², la media geométrica de la C_{max} y el AUC_{0-tau} en el día 7 del ciclo 1 fue de 1557 ng/ml y 899,6 ng·h/ml, respectivamente, y se observó una elevada variabilidad intersujeto (CV% de 201,6 % y 87,8 %, respectivamente). Azacitidina alcanzó rápidamente la C_{max}, con una mediana de 0,090 horas de tiempo tras la administración intravenosa, y descendió con una media geométrica de t_{1/2} de 0,380 horas. Las medias geométricas del aclaramiento y el volumen de distribución fueron de 127,2 l 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 la azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía subcutánea. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², los valores de exposición medios (AUC y C_{max}) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21 %, un 15-27 % y un 41-66 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. La azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitorice la toxicidad en estos pacientes, puesto que la azacitidina o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Farmacogenómica

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra no tratadas produjo una disminución de la fecundidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y posnatal posterior. El tratamiento de ratas macho produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de preñez, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas (ver sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial de polvo sin abrir:

2 años.

Después de la reconstitución:

Cuando la azacitidina se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a 25°C, durante 45 minutos, y a una temperatura entre 2°C y 8°C, durante 8 horas.

El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C). Cuando la azacitidina se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 22 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se

utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 8 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, o no superiores a 22 horas cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir:

Conservar por debajo de 30°C.

Suspensión reconstituida:

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente tipo I con elastómeros de goma ranurados con precinto de aluminio tipo flip-off. El producto puede suministrarse o no con protector de vial (con componentes inferiores y superiores y las ranuras están alineadas).

Tamaño del envase: 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recomendaciones para una manipulación segura

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

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

Procedimiento de reconstitución

La azacitidina se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C). A continuación, se facilita información sobre la conservación del medicamento reconstituido.

1. Deben montarse los siguientes elementos:
Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles; toallitas humedecidas en alcohol; jeringas para inyección de 5 ml con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La aguja de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. 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 se deben utilizar dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja en el vial. A

- continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
 7. Cuando se necesite más de 1 vial, deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. En el caso de dosis para las que se necesite más de 1 vial, la dosis se debe dividir en partes iguales, por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml, 2 jeringas con 3 ml en cada jeringa. Debido a la retención en el vial y la aguja, es posible que no se pueda extraer toda la suspensión del vial.
 8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a 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.

Conservación del medicamento reconstituido

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3

Cálculo de una dosis individual

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

$$\text{Dosis total (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

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

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

Forma de administración

La azacitidina reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en la parte superior del 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.,

U kabelovny 130,
Praga 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.