

Ref.: MT448784/13

Reg.ISP N° F-18888/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

04 DIC 2013

N° Ref.: MT448784/13  
N° Registro: F-18888/11  
Firma Profesional: [Firma]

**AZACITIDINA**

Azacitidina 100 mg

Polvo liofilizado para preparar suspensión inyectable subcutánea o solución inyectable intravenosa.

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina 100 mg;

Excipientes: ~~Manitol c.s.~~ Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la metiltransferasa de DNA, provoca hipometilación del DNA y citotoxicidad directa de células hematopoyéticas anormales en médula ósea.

**INDICACIONES**

AZACITIDINA está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que presentan:

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).

**POSOLOGÍA**

AZACITIDINA se administra por vía parenteral (s/c o i.v.) en cursos de varios ciclos (habitualmente no menos de cuatro), dependiendo de la tolerabilidad y respuesta del paciente.

Se inicia con una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> subcutánea, diariamente durante una semana (7 días), seguido de un período de reposo de 3 semanas. Es conveniente el uso de antieméticos profilácticos. Debe controlarse previamente y subsecuentemente cada inicio del ciclo con recuento hematimétrico y función renal.

Los ciclos se repiten cada cuatro semanas. La falta de respuesta requiere una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, si el paciente ha tolerado bien la medicación.

**Preparación de la inyección subcutánea:** AZACITIDINA, debe ser reconstituida en condiciones asépticas, utilizando 4 mL de agua estéril para inyección.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

Se debe agitar el vial hasta lograr una suspensión uniforme, por lo que su contenido se observara turbio. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

Resulta así una suspensión conteniendo 25 mg de Azacitidina por mL.

La suspensión debe prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. El producto reconstituido puede ser guardado por 8 horas en heladera (2 a 8 grados centígrados). La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20 a 25 °C. 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.

Si se deben administrar más de 4 mL, se deberán utilizar 2 jeringas.

***Preparación de la inyección intravenosa:***

Cada vial de Azacimyl debe ser reconstituido con 10 ml de agua estéril para inyección, con lo que se logra una solución de 10 mg de Azacitidina por mL. La solución resultante debe ser clara. Retire del vial la cantidad necesaria de la solución y colóquela en 50 o 100 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% o Ringer lactato. Este volumen debe administrarse en 10 a 40 minutos y en la primera hora luego de preparada la solución.

***Precauciones en la manipulación:***

Azacitidina es una droga citotóxica que exige precaución en su manipulación. Si accidentalmente se pone en contacto con la piel de quien está preparando la inyección, deberá lavarse inmediatamente la zona con abundante agua y jabón.

Se deben respetar las normas existentes para la manipulación y descarte de todos los medicamentos anticancerosos, de acuerdo a las guías internacionalmente aceptadas.

Los viales de Azacitidina no contienen ningún tipo de conservantes, razón por la cual, si se utiliza un vial en forma parcial, el resto deberá ser descartado.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Agente antineoplásico. Miembro de la clase de fármacos conocidos como agentes "desmetilantes" del ADN. La Azacitidina (5-Aza) es un análogo de la citidina, se diferencia de ésta por presentar una modificación (una molécula de nitrógeno en lugar de carbono) en la posición 5' del anillo nucleotídico. Se fosforila

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

intracelularmente y activada por la uridinacitosina quinasa se incorpora principalmente al ARN.

De esta manera, inhibe el proceso ribosomal del ARN, desarticula poliribosomas e induce una marcada inhibición de la síntesis proteica (traducción). La 5-Aza es reducida por la ribonucleótido reductasa a Decitabina Difosfato, luego a trifosfato para, finalmente, incorporarse al ADN. Se inactivan por deaminación a través de la deaminasa citidina.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup> administradas por vías subcutánea e intravenosa.

#### *Absorción*

La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de  $750 \pm 403$  ng/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (AUC).

#### *Distribución*

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

#### *Metabolismo*

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).

El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas. Estudios *in vitro* de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100  $\mu$ M (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitadina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 ó 3A5. En un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100  $\mu$ M, no se pudieron determinar los valores de CI50; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. No se ha estudiado la posibilidad de inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

*Excreción*

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  minutos, después de la administración por vía subcutánea. 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  $^{14}\text{C}$ -azacitidina, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que  $< 1\%$  se recuperó en las heces.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a azacitidina o alguno de los componentes de la formulación. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

**REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES**

Los efectos adversos que se han notificado con el uso de Azacitidina incluyen alteraciones de diferentes sistemas de los que se destacan por su gravedad:

*Hematológicos:* Neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, que ha llevado a discontinuar su administración.

*Renal:* elevación de creatinina sérica, acidosis tubular.

*Hepático:* hepatotoxicidad incluyendo coma hepático.

*Gastrointestinal:* náuseas, vómitos, diarrea, constipación.

*Generales:* reacciones en el lugar de la inyección, fatiga.

*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 los niveles normales. Grave: Neutropenia febril.

*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 neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%).

*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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

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*

Petequias, Prurito, exantema, equimosis. La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección.

*Reacciones adversas gastrointestinales*

Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyeron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

El uso de Azacitidina puede provocar una serie de efectos adversos ya mencionados que necesitan ser monitorizados en forma seriada.

Los trastornos hematológicos como son la neutropenia y la trombocitopenia se recomienda sean controlados con recuento hematimétricos al menos previo al inicio del tratamiento con Azacitidina y luego en cada ciclo y ajustar dosificación o período entre ciclos según respuesta.

Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente la presencia de episodios febriles o hemorrágicos.

*Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado con rara frecuencia 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.

*Insuficiencia renal*

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado con rara frecuencia anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

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.

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.

*Cardiopatía y enfermedad pulmonar*

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia en estos pacientes.

*Carcinogénesis*

El potencial carcinogénico de la Azacitidina ha sido evaluado también en animales (ratas y ratones) y se ha demostrado inducción de numerosos tumores de la línea hematopoyética, linforeticular, pulmonar, mama y piel.

*Fertilidad:*

No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. Estudios en animales han demostrado reducción de la fertilidad tanto en hembras como en machos (ratas) con frecuentes cambios en tamaño testicular, reducción del número de espermatozoides, alteraciones de la morfología de los espermatozoides, pérdida de gestaciones, así como de embriones anormales.

*Embarazo*

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. 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.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo.

*Lactancia*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

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

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

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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.

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

**SOBREDOSIS Y CONDUCTA A SEGUIR**

No existe antídoto para la intoxicación con Azacitidina. Casos de sobredosis se presentaron con síntomas de la esfera gastrointestinal (diarrea y vómitos). Los pacientes deberían ser monitorizados del punto de vista hematológico y tratamiento con sostén sintomático. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo X frasco ampolla.

**PRODUCTO MEDICINAL**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C Según lo aprobado en el registro sanitario**

**Venta bajo receta médica en Establecimientos Tipo A**

Elaborado en ~~LABORATORIO KEMEX S.A. Bs. As. Argentina~~ Según lo aprobado en el registro sanitario

Acondicionado en ~~ROEMMERS S.A. Uruguay~~ Según lo aprobado en el registro sanitario

Importado y distribuido por ~~PHARMA INVESTITOR CHILE S.A.~~  
~~Volcán Tronador 800 A, Parque Industrial Lo Boza, Pudahuel - Santiago~~ Según lo aprobado en el registro sanitario

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AZACIMIL LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN**  
**INYECTABLE 100 mg**

**REFERENCIAS:**

Ficha técnica FDA-Vidaza. Drugdex-Micromedex.

Ficha Técnica EMA Vidaza®. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/000978/WC500050239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf) Consulta [07/12/10]

THOMSON Micromedex, DRUGDEX Evaluations, Azacitidine, revision del 19/08/2008.

*Monografía de Hipometilantes. Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Cátedra de Farmacología, Hospital de Clínicas. Montevideo- Uruguay. Setiembre 2008.*

Silverman LR, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with MDS.

*Leukemia 1993; (suppl.1) 7: 21-9.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN**  
**AL PROFESIONAL**