

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

Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada frasco ampolla contiene:

Azacitidina.....100.0 mg

Excipientes:

Manitol.....c.s.

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de azacitidina.

**CÓDIGO ATC:** L01BC07

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

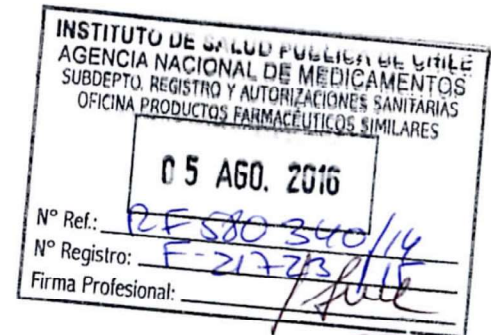
~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico (en la clasificación francesa-americana-inglesa (FAB): anemia refractaria (RA) o anemia refractaria con sideroblastos anillados (en caso de neutropenia o trombocitopenia, o en caso de requerir transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (CMMoL).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**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

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



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

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 la azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la re-expresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de la azacitidina con los desenlaces clínicos.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:** Según estudios publicados, 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 ± 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 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

**Metabolismo:** A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

Estudios in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100  $\mu\text{M}$  (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina 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  $\mu\text{M}$ , no se pudieron determinar los valores de  $\text{CI}_{50}$ ; 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.

**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.

**Poblaciones especiales:** Según estudios publicados, no se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina.

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

**Posología y forma de administración**

La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m<sup>2</sup> 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

pacientes: puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

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 disminuye a menos de  $50,0 \times 10^9/l$  o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) disminuye a menos de  $1 \times 10^9/l$ .

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  $> 3,0 \times 10^9/l$  y RAN  $> 1,5 \times 10^9/l$ , y recuento plaquetario  $> 75,0 \times 10^9/l$ ) 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		% 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%

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

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, según estudios publicados, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es inferior al 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  $\leq 50\%$ , 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 $\leq 21$ días	Recuperación $> 21$ días
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

**Poblaciones especiales**

**Insuficiencia renal:** Según estudios publicados no se han realizado estudios formales en pacientes con disminución de la función renal. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica con respecto a la dosis inicial en los pacientes con

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

insuficiencia renal (por ejemplo, creatinina sérica inicial o nitrógeno ureico en la sangre [NUS]  $\geq 2$  veces superior al límite superior de la normalidad [LSN] o bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/l); las modificaciones posteriores de la dosis deberán basarse en los valores hematológicos y de la bioquímica renal. 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 NUS a  $\geq 2$  veces superiores a los valores iniciales y superiores al 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.

**Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

**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.

**Niños y adolescentes:** Azacitidina no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia.

**Análisis de laboratorio:** Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse las pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

**Preparación:**

~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA es un fármaco citotóxico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar precauciones al manipular y preparar las suspensiones de ~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA ~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA ~~MILOZITIDINA~~. Si, una vez reconstituido, ~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA entra en contacto con la piel, lave la zona minuciosamente con agua y jabón de forma inmediata. Si el producto entra en contacto con membranas mucosas, enjuáguelas profusamente con agua.

El vial de ~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA es para un solo uso y no tiene conservantes. Los restos de producto sobrante de cada vial se deben eliminar de forma apropiada. No guarde el producto sobrante para administraciones posteriores.

Preparación para administración subcutánea: ~~MILOZITIDINA~~ AZACITIDINA se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata: Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar en un plazo máximo de 1 hora tras la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea diferida: El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2°C y 8°C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea: Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer



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

girar enérgicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio.

La suspensión de ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2.5 cm con respecto a un lugar de inyección previo, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión: Una vez reconstituido para administración subcutánea, ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C ó hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2°C y 8°C.

Preparación para administración intravenosa: Reconstituir el número adecuado de viales de ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA para alcanzar la dosis deseada.

Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser límpida. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Extraer la cantidad requerida de solución de ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50 -100 ml de 0.9% cloruro de sodio para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa: ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan, o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar la tasa de degradación de ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa: ~~MIELOZITIDINA~~ AZACITIDINA en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial de

~~MELOZITIDINA~~ AZACITIDINA

Estabilidad de la solución: ~~MELOZITIDINA~~ AZACITIDINA reconstituida para administración intravenosa puede conservarse a 25°C pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos avanzados.

**EMBARAZO Y LACTANCIA**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

**Embarazo:** Según estudios publicados 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.

**Fertilidad:** No hay información acerca del efecto de la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas de la azacitidina sobre la fecundidad masculina. 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.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Toxicidad hematológica:** El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

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 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 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:** Según estudios publicados los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico fundamental; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Azacitidina en estos pacientes.

**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

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

pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Según estudios publicados, en el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina.

Las reacciones adversas 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%) observadas en el ensayo fundamental (AZA PH GL 2003 CL 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia (< 2%) fueron sepsis neutropénica, neumonía, trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

**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 (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**AZACITIDINA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN  
INYECTABLE 100 mg**

**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%). 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 (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 el ensayo fundamental, 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, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticoesteroides 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



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

sintomáticamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

**Atención especializada para niños:**

Hospital de Niños Dr Ricardo Gutiérrez, Sánchez de Bustamante 1399 Capital Federal  
(011)4962-2247 ó (011)4962-6666

**Atención especializada para adultos:**

Hospital Fernández, Cerviño 3356 Capital Federal (011)4801-5555  
Hospital Posadas: (011)4654-6648/658-7777

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original, a temperatura menor a 30°C.

La suspensión y solución reconstituida puede conservarse a 25°C durante 45 minutos, o a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 8 horas.

**PRESENTACIONES:**

Envase con 1 frasco ampolla.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

"Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomiende a otra persona"

**REF: RF 580340/14 REGISTRO ISP N° F-21723/15**

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión: Agosto 2010

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.281.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL