

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

AZACITIDINA

Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azacitidina polvo para suspensión inyectable 100 mg/frasco ampolla

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene 100 mg de azacitidina.

Excipientes: Manitol , c.s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Azacitidina 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).

Código ATC: L01BC07

Grupo terapéutico: Análogos de la pirimidina. Antineoplásicos

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).

El tratamiento puede continuar mientras el paciente continúe beneficiándose **o hasta que progrese la enfermedad.**

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

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 $\leq 1 \times 10^9/l$.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

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		% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no 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 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 + $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$.

Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe 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.

Insuficiencia renal

Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial. 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 \geq

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

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.

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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Azacitidina en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

La azacitidina es un fármaco citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben ser ejercitados al manipular y preparar suspensiones de azacitidina.

Si la Azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, lave inmediatamente y cuidadosamente con agua y jabón. Si entra en contacto con las mucosas, enjuague bien con agua.

El frasco de Azacitidina es de un solo uso y no contiene conservantes. Las porciones no utilizadas de cada frasco ampolla deben desecharse correctamente. No guarde las porciones no utilizadas para su posterior administración.

Instrucciones para la administración subcutánea

La azacitidina debe reconstituirse asépticamente con 4 mL de agua estéril para inyectable. El diluyente debe inyectarse lentamente en el frasco ampolla. Agitar vigorosamente o rodar el frasco ampolla hasta obtener una suspensión uniforme. La suspensión estará turbia. La suspensión resultante contendrá azacitidina 25 mg / mL. No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Hacerlo podría eliminar el principio activo.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

Las dosis superiores a 4 mL deben dividirse por igual en 2 jeringas.

Administración subcutánea

Para proporcionar una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa dosificadora debe resuspenderse inmediatamente antes de la administración. Para volver a suspender, agite vigorosamente la jeringa entre las palmas hasta obtener una suspensión uniforme y turbia.

La suspensión de azacitidina se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse por igual en 2 jeringas e inyectarse en 2 sitios separados. Cambie los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben dar por lo menos 2.5 centímetros del sitio anterior y nunca en las áreas donde el sitio es blando, magullado, rojo, o duro. Después de la reconstitución, la suspensión no debe ser filtrada.

Reconstituir el número apropiado de frascos ampolla de azacitidina para lograr la dosis deseada.

Reconstituya cada frasco ampolla con 10 ml de agua estéril para inyectable.

Agitar vigorosamente o rodar el frasco ampolla hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante contendrá azacitidina 10 mg / ml. La solución debe ser clara.

El producto farmacéutico parenteral debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Retirar la cantidad requerida de solución de azacitidina para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50-100 mL de inyección de cloruro sódico al 0,9% o de Ringer lactato. **La solución reconstituida no debe filtrarse.**

Incompatibilidad de la Solución Intravenosa

La azacitidina es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan, o soluciones que contienen bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de aumentar la velocidad de degradación de la azacitidina y, por tanto, deben evitarse.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

Administración intravenosa

La solución de azacitidina se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total durante un período de 10 a 40 minutos.

Estabilidad de la solución: La suspensión reconstituida debe usarse inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tumores hepáticos malignos avanzados.

Lactancia

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. 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. 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. 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 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 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 azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

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.

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; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de 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. 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 desarrollen 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de 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 azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables. 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 tres meses tras finalizar el tratamiento.

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, 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 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 azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios. 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).

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

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.

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y experiencia poscomercialización)

Sistema Clasificación Organos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia conocida
Infecciones infestaciones	Neumonía* (incl. bacteriana, vírica micótica), nasofaringitis	Sepsis* (incl. bacteriana, vírica micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye vías respiratorias altas bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica o sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simplex, infección cutánea			Fascitis necrosante*
Trastornos de sangre y sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia*, insuficiencia medular			
Trastornos sistema inmunológico			Reacciones hipersensibilizadas		
Trastornos metabolismo y nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de intestino tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			

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.

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 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.

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 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 (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.

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.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

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.

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.

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.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años

4.9 Sobredosis

Se notificó un caso de 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

Mecanismo de acción

Se cree que 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 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 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 reexpresión 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 azacitidina con los desenlaces clínicos.

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_{máx}) 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.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

Biotransformación

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST). 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 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 μ M (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), 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), azacitidina en concentraciones de hasta 100 μ M no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación

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 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, del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de azacitidina.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto importante en la exposición farmacocinética de azacitidina tras administraciones únicas y múltiples por vía subcutánea. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², los valores de exposición medios (AUC y C_{máx}) de los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11-21 %, un 15-27 % y un 41-66 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con la función renal normal. Sin embargo, la exposición estaba dentro del mismo rango general de exposiciones observado para los sujetos con la función renal normal. Azacitidina puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de realizar un ajuste de la dosis inicial siempre que se monitorice la toxicidad en estos pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Farmacogenómica

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes: Manitol, c.s.

6.2 Periodo de validez

24 meses, almacenado a no más de 30°

Después de la reconstitución:

Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg reconstituido con agua para inyectable no refrigerada para administración subcutánea se puede almacenar hasta 1 hora a 25 ° C (77 ° F) o hasta 8 horas entre 2 ° C y 8 ° C (36 ° F y 46 ° F); Cuando se reconstituye con agua refrigerada (2°C - 8°C, 36°F - 46°F), se puede almacenar durante 22 horas entre 2 ° C y 8 ° C (36 ° F y 46 ° F).

Azacitidina para inyección, 100 mg /frasco ampolla reconstituido con solución de cloruro de sodio 0,9% o la Ringer lactato para administración intravenosa se pueden almacenar durante 1 hora a 25 ° C (77 ° F).

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

WINDUZA LIOFILIZADO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 mg

El producto reconstituido debe usarse inmediatamente.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30 °C

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Frasco ampolla de vidrio de tipo I **transparente**, con tapón de goma de bromobutilo y tapa de aluminio tipo flip-off.



QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola

Asesor Técnico

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA