

VIDAZA®

AZACITIDINA

Polvo liofilizado

Para administración subcutánea e intravenosa

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Composición cualitativa y cuantitativa:

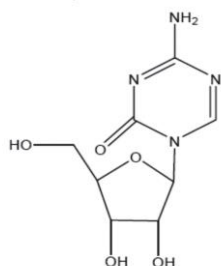
Cada vial contiene:

Azacitidina	100,00	mg
Manitol	100,00	mg

Descripción:

Vidaza (azacitidina polvo liofilizado) contiene azacitidina, la cual es un nucleótido de pirimidina análogo de citidina.

La azacitidina es 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-s-triazina- 2(1H)-ona. La fórmula estructural es como la siguiente:



Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₅. El peso molecular es 244. La azacitidina es un sólido blanco a blancuzco. Se descubrió que la azacitidina no es soluble en acetona, etanol y metil etil cetona, que es levemente soluble en etanol/ agua (50/50), propilenglicol y polietilenglicol; apenas soluble en agua, octanol saturado de agua, dextrosa 5% en agua, N-metil-2-pirrolidona, salina normal y 5% Tween 80 en agua, y soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

El producto terminado se provee en forma estéril para reconstitución como una suspensión para inyección subcutánea o reconstitución como una solución con mayor dilución para infusión intravenosa. Los viales de VIDAZA contienen 100 mg de azacitidina y 100 mg de manitol como polvo estéril liofilizado.

Acción terapéutica:

Antineoplásico. Código ATC: L01BC07

INDICACIONES Y USO:

Síndromes Mielodisplásicos (Myelodysplastic Syndromes – MDS)

VIDAZA está indicado para el tratamiento de pacientes con los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico Francés –Americano – Británico (FAB): anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (si está acompañada de neutropenia o trombocitopenia que requieren transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y leucemia

mieloides aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilineal según la clasificación de La Organización Mundial de la Salud (OMS).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción - VIDAZA es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que VIDAZA ejerce sus efectos antineoplásicos mediante la hipometilación del ADN y citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula espinal. La concentración de azacitidina que se requiere para la inhibición máxima de la metilación del ADN *in vitro* no ocasiona una mayor supresión de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restituir la función normal a los genes que son críticos para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina causan la muerte de las células de división rápida, esto incluye las células cancerígenas que no responden más a los mecanismos de control de crecimiento normal. Las células no-proliferativas son relativamente insensibles a la azacitidina.

Farmacocinética – La farmacocinética de la azacitidina se estudió en 6 pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) después de una dosis única de 75 mg/m² subcutánea (SC) y de una dosis única de 75mg/m² intravenosa (IV). La azacitidina se absorbe rápidamente después de la administración SC, la concentración pico de azacitidina plasma de 750 ± 403 ng/ml ocurrió en 0,5 hora. La biodisponibilidad de la azacitidina SC en relación con la de la azacitidina IV es de aproximadamente 89%, basado en el área bajo la curva. El volumen medio de distribución después de la dosificación IV es de 76 ± 26 L. La eliminación SC 167 ± 49 L/hora y la vida media promedio después de la administración SC es de 41±8 minutos.

Los estudios publicados indican que la excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y sus metabolitos. Después de la administración IV de azacitidina radioactiva a 5 pacientes con cáncer, la excreción urinaria acumulada fue del 85% de la dosis radioactiva. La excreción fecal fue de < 1% de la radioactividad administrada durante 3 días. La excreción media de la radioactividad en la orina después de la administración SC ¹⁴C-azacitidina fue del 50%. La eliminación media de radioactividad total (azacitidina y sus metabolitos) fueron similares después de las administraciones IV y SC, alrededor de 4 horas.

Poblaciones especiales - No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal o hepática, género, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (ver **Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Dosificación y Administración**).

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Síndromes Mielodisplásicos (MDS) – El estudio 1 fue randomizado, abierto y controlado llevado a cabo en 53 centros en los Estados Unidos y que comparó la seguridad y la eficacia de VIDAZA subcutáneo y cuidado paliativo solamente (“observación”) en pacientes con cualquiera de los cinco subtipos FAB de síndromes mielodisplásicos (MDS – *myelodysplastic syndromes*): anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con blastos en exceso (AREB), AREB en transformación (AREB-T), y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Se incluyó a los pacientes con AR y ARSA si éstos cumplían con uno o más de los siguientes criterios: con requerimiento de bolsas de transfusiones RBS, con recuento de plaquetas ≤ 50.0 x 10⁹/L; requerimiento de transfusiones de plaquetas o con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1.0 x 10⁹/L) con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos. No fue intención incluir a los pacientes con leucemia mieloides aguda (LMA). Los cuidados paliativos que se permitieron en este estudio incluyeron productos de transfusión de sangre, antibióticos, antieméticos, analgésicos y antipiréticos. El uso de factores hematopoyéticos de crecimiento estuvo

prohibido. Las características de inicio de pacientes y enfermedad se resumen en la tabla 3, los 2 grupos fueron muy similares. VIDAZA se administró en una dosis subcutánea de 75 mg/m² diariamente durante 7 días cada 4 semanas. La dosis se incrementó a 100 mg/m² si no se vio efecto beneficioso después de 2 ciclos de tratamiento. La dosis se disminuyó y/o demoró basándose en la respuesta hematológica o en la evidencia de toxicidad renal. Se les permitió por protocolo a los pacientes en el brazo que crucen a VIDAZA si éstos tenían un incremento en los blastos de la médula espinal, disminuciones en la hemoglobina, incremento en los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos, o disminución en las plaquetas, o si éstos requirieron una transfusión de plaquetas o desarrollaron una infección clínica que requirió tratamiento con antibióticos. Para los propósitos de evaluar la eficacia, el objetivo primario fue el índice de respuesta (tal como se define en la Tabla 2). De los 191 pacientes que se incluyeron en el estudio, la revisión independiente (diagnóstico adjudicado) halló que 19 tenían diagnóstico de LMA al inicio del estudio. Estos pacientes se excluyeron del análisis primario de índice de respuesta, aunque se incluyeron en un análisis de intención de tratamiento (ITT) de todos los pacientes randomizados. Aproximadamente el 55% de los pacientes randomizados a observación cruzaron para recibir tratamiento con VIDAZA.

Tabla 1. Características basales demográficas y de las enfermedades		
	VIDAZA (N=99)	Observación (N= 92)
Sexo (n%)		
Hombres	72 (72,7)	60 (65,2)
Mujeres	27 (27,3)	32 (34,8)
Raza (n%)		
Caucásica	93 (93,9)	85 (92,4)
Negra	1 (1,0)	1 (1,1)
Latinos	3 (3,0)	5 (5,4)
Asiáticos/Orientales	2 (2,0)	1 (1,1)
Edad (años)		
N	99	91
Media ± SD	67,3 ± 10,39	68,0 ± 10,23
Rango	31-92	35-88
Diagnóstico adjudicado de SMD al ingresar al estudio (n%)		
AR	21 (21,2)	18 (19,6)
ARSA	6 (6,1)	5 (5,4)
AREB	38 (38,4)	39 (42,4)
AREB-T	16 (16,2)	14 (15,2)
LMMC	8 (8,1)	7 (7,6)
LMA	10 (10,1)	9 (9,8)
Producto de transfusión utilizado en los 3 meses previos al ingreso al estudio (n%)		

Tabla 1. Características basales demográficas y de las enfermedades		
Cualquier producto transfusional	70 (70,7)	59 (64,1)
Concentrado de hematíes, humano	66 (66,7)	55 (59,8)
Plaquetas, sangre humana	15 (15,2)	12 (13,0)
Hetastarch (expansor de plasma)	0 (0,0)	1 (1,1)
Fracción de proteína plasmática	1 (1,0)	0 (0,0)
Otros	2 (2,0)	2 (2,2)

Tabla 2. Criterios de Respuesta						
		AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC
Respuesta Completa (RC), duración ≥ 4 semanas	Médula	< 5% blastos				
	Sangre periférica	Hemograma completo normal si era anormal al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica.				
Respuesta Parcial (RP), duración ≥ 4 semanas	Médula	Sin requerimientos de médula	Disminución ≥50% de blastos Mejoría en la dispoiesis de la médula			
	Sangre periférica	Recuperación ≥50% del déficit de los niveles normales de leucocitos, hemoglobina y plaquetas basales si eran anormales al inicio. Ausencia de blastos en la circulación periférica Para la CMMoL, si hay aumento de leucocitos basales, una reducción ≥75% en el recuento en exceso sobre el límite superior normal				

El índice de respuesta general (RC + RP) de 15,7% en los pacientes tratados con VIDAZA sin LMA (16,2% para todos los pacientes randomizados a VIDAZA incluso LMA) fue estadísticamente significativamente mayor que el índice de respuesta del 0% en el grupo de observación ($p < 0,0001$) (Tabla 3). La mayoría de los pacientes que alcanzaron RC o RP tuvieron 2 o 3 anormalidades de línea celular al inicio del estudio (79%, 11/14), y tuvieron blastos elevados en la médula o dependían de transfusiones al inicio del estudio. Los pacientes que respondieron a VIDAZA tuvieron una disminución en el porcentaje de blastos en la médula, o un incremento en las plaquetas, hemoglobina o WBC. Más del 90% de los respondedores inicialmente demostró estos cambios al 5to.ciclo de tratamiento. Todos los pacientes que habían dependido de transfusiones se volvieron independientes de transfusiones durante una RP o RC. La duración media y la mediana de duración de la respuesta clínica de la RP o mejor se estimó en 512 y 330 días respectivamente; el 75% de los pacientes que respondieron aún estaban en RP o mejor cuando se completó el tratamiento. La respuesta ocurrió en todos los subtipos de SMD así como en pacientes con diagnóstico de LMA adjudicado al inicio.

Tabla 3. Tasas de Respuesta			
	VIDAZA (N=89)	Observación antes del cruce (N=83)	
Respuesta	n (%)	N (%)	Valor P
Total (RC+RP)	14 (15,7)	0 (0,0)	(<0,0001)
Completa (RC)	5 (5,6)	0 (0,0)	(0,06)
Parcial (RP)	9 (10,1)	0 (0,0)	--

Los pacientes en el grupo de observación que cruzaron para recibir tratamiento con VIDAZA (47 pacientes) tuvieron un índice de respuesta del 12,8%.

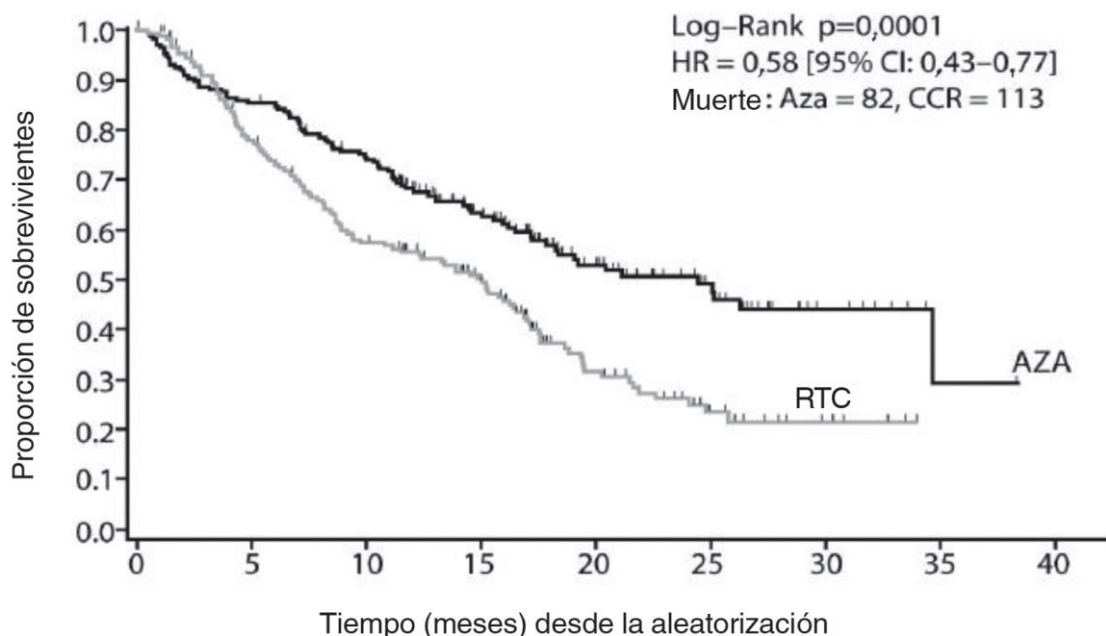
También se realizó el Estudio 2, multicéntrico, abierto, de brazo único, 72 pacientes con AREB, AREB-T, LMMC ó LMA. El tratamiento con VIDAZA subcutáneo resultó en un índice de respuesta (RC + RP) del 13,9%, con criterios similares a aquellos descritos arriba. La media y la mediana de la duración de la respuesta clínica de RP o mejor se estimó como 810 y 430 días, respectivamente; el 80% de los pacientes respondedores aún estaban en RP o mejor al momento de completar su participación en el estudio. En el estudio 3, otro estudio abierto, de brazo único, de 48 pacientes con AREB, AREB-T o LMA, el tratamiento con VIDAZA intravenoso, resultó en un índice de respuesta fue del 18,8%, otra vez con criterios similares a aquellos que se describieron anteriormente. La media y la mediana de duración de la respuesta clínica de RP o mejor se estimó en 389 y 281, respectivamente; el 67% de los pacientes respondedores aún estaban en RP o mejor al momento de completar el tratamiento. La respuesta se dio en todos los subtipos de SMD así como en pacientes con diagnóstico adjudicado al inicio de LMA en ambos estudios. Los regímenes de dosificación de VIDAZA en estos 2 estudios fueron similares al régimen usado en el estudio controlado.

Se vio beneficio en los pacientes que no cumplieron los criterios para RP o mejor, pero éste se consideró como “mejora”. Se consideró como mejora alrededor del 24% de los pacientes tratados con VIDAZA, y alrededor de 2/3 de aquellos que perdieron la dependencia de las transfusiones. En el grupo de observación, sólo 5/83 pacientes cumplieron los criterios para mejora, ninguno perdió la dependencia de las transfusiones. En los tres estudios, alrededor del 19% de los pacientes cumplieron con los criterios para mejora, con una mediana de duración de 195 días.

El estudio 4 fue internacional, multicéntrico, abierto, randomizado, en pacientes con SMD con AREB, AREB-T o LMMC modificado, de acuerdo con la clasificación FAB y de intermedio-2 y de Riesgo Elevado de acuerdo con la clasificación IPSS. De los 358 pacientes enrolados en el estudio, se randomizó a 179 para recibir azacitidina junto con el mejor cuidado paliativo (BSC) y se randomizó 179 para recibir regímenes de cuidado convencionales (RCC) más BSC (105 a BSC solo, 49 a citarabina en dosis baja y 25 a quimioterapia con citarabina y antraciclina). El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia general. Los grupos de azacitidina y RCC se compararon para los parámetros de inicio. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (el rango de 38 - 88 años), el 98% era caucásico y el 70% hombres. Al inicio, el 95% de los pacientes era de alto riesgo según la clasificación FAB: RAEB (58%), RAEB-T (34%) y LMMC (3%). Según la clasificación IPSS, el 87% era de alto riesgo: Int-2 (41%), elevado (47%). En el período basal el 32% de los pacientes reunía los criterios de la OMS para LMA. Los pacientes con RAEB-T (21-30% blastos) son ahora considerados a ser pacientes con LMA según los criterios de la OMS.

Se administró azacitidina de subcutáneamente en una dosis de 75 mg/m² diariamente durante 7 días consecutivos cada 28 días (lo cual constituyó un ciclo de tratamiento). Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, recaída después de la respuesta o toxicidad inaceptable. Los pacientes en tratamiento con azacitidina fueron tratados durante un promedio de 9 ciclos (rango de 1 a 39), los pacientes de sólo BSC durante una mediana de 7 ciclos (rango 1 a 26), los pacientes con dosis bajas de citarabina durante una mediana de 4,5 ciclos (rango 1 a 15), y pacientes que recibían quimioterapia con citarabina y antraciclina durante una mediana de 1 ciclo (rango 1 a 3, o sea inducción más 1 o 2 ciclos de consolidación). En el análisis Intención de Tratamiento (ITT – *Intent-to-Treat*), los pacientes tratados con azacitidina demostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia general en comparación con los pacientes tratados con RTC (supervivencia promedio de 24,5 meses vs. 15,0 meses; rango logarítmico estratificado p=0,0001). El índice de riesgo que describe el efecto de este tratamiento fue 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77)

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



Número en riesgo:

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

Referencia: AZA = azacitidina; RTC = regímenes terapéuticos convencionales; IC = intervalo de confianza; HR = razón de riesgos.

El tratamiento con azacitidina condujo a una necesidad menor de transfusiones de glóbulos rojos (consultar la Tabla 4). En pacientes tratados con azacitidina que dependían de transfusiones de RBC y se volvieron independientes de las transfusiones, la duración promedio de la independencia de las transfusiones fue de 13 meses.

Tabla 4. Efecto de la azacitidina sobre las transfusiones de RBC en Pacientes con MDS

Parámetro de eficacia	Azacitidina más BSC (n=179)	Regímenes de cuidados convencionales (n=179)
Número y porcentaje de pacientes que dependían de transfusiones al inicio que se volvieron independientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento ¹	50/111 (45.0%) (95% CI: 35.6%, 54.8%)	13/114 (11.4%) (95% CI: 6.2%, 18.7%)
Número y porcentaje de pacientes que eran independientes de transfusiones al inicio que se volvieron dependientes de las transfusiones mientras estaban bajo tratamiento	10/68 (14.7%) (95%: 7.3%, 25.4%)	28/65 (43.1%) (IC del 95%: 30.9%, 56.0%)

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION:

Primer Ciclo de Tratamiento - La dosis inicial que se recomienda para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes sin importar los valores hematológicos de laboratorio iniciales es de 75 mg/m² subcutáneo intravenoso diariamente durante 7 días. Se debe premedicar a los pacientes para evitar náuseas y vómitos.

Siguientes Ciclos de tratamiento - Se deben repetir los ciclos cada 4 semanas. Se puede incrementar la dosis hasta 100 mg/m² si no se ve ningún efecto beneficioso, después de 2 ciclos de tratamiento y si no hubo ninguna toxicidad aparte de las náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de 4 a 6 ciclos. Sin embargo, una respuesta completa o parcial puede requerir ciclos adicionales de tratamiento. Se puede continuar con el tratamiento tanto como se siga beneficiando el paciente. Se debe monitorear a los pacientes para controlar su respuesta hematológica y la toxicidad renal (Ver *Advertencias y Precauciones*), y puede ser necesario una demora de la dosis o una reducción de la misma tal como se describe a continuación.

Ajuste de la Dosis Basado en los Valores Hematológicos de Laboratorio - *Para los pacientes con WBC (*White blood cells* – glóbulos blancos) de base (inicio de tratamiento) $\geq 3,0 \times 10^9/L$, Recuento Absoluto de Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, y plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/L$, ajustar la dosis según lo siguiente, sobre la base de los recuentos nadir para cualquier ciclo dado.

Recuentos Nadir		% Dosis en el Siguiete Curso
Recuento Absoluto de Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
<0,5	<25,0	50%
0,5 - 1,5	25,0-50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

*Para los pacientes cuyos recuentos iniciales son WBC $< 3,0 \times 10^9/L$, ANC $< 1,5 \times 10^9/L$, o plaquetas $< 75,0 \times 10^9/L$, los ajustes de dosis se deben basar en los recuentos de nadir y en la celularidad de la biopsia de médula en el momento del

nadir, según se indica a continuación, a menos que haya una clara mejora en la diferenciación (el porcentaje de granulocitos maduros es mayor y el Recuento Absoluto de Neutrófilos es mayor que al inicio de dicho curso de tratamiento) en el momento del ciclo siguiente, en cuyo caso se debe continuar con la dosis del tratamiento actual.

WBC o Nadir de plaquetas % de disminución en recuento desde el inicio	Celularidad de la Biopsia de Médula en el Momento del Nadir (%)		
	30-60	15-30	<15
50 - 75 > 75	% Dosis en el Ciclo Siguiente		
	100	50	33
	75	50	33

Si ocurrió un nadir tal como se define en la tabla de arriba, el siguiente curso de tratamiento debería administrarse 28 días después del inicio del curso precedente, siempre y cuando los recuentos de WBC y plaquetas estén >25% arriba del nadir y elevándose. Si no se ve un incremento >25% por sobre el nadir para el día 28, se deben volver a evaluar los recuentos cada 7 días. Si no se ve un incremento del 25% para el día 42, entonces se debe tratar al paciente con el 50% de la dosis programada.

Ajuste de Dosis Basado en Función Renal y Electrolitos en Suero - Si ocurren reducciones inexplicables en los niveles de bicarbonato en suero a < 20 mEq/L, se debe reducir la dosis en un 50% en el curso siguiente. De manera similar, si ocurren aumentos inexplicables de BUN o la creatinina en suero, el siguiente ciclo se debe demorar hasta que los valores vuelvan a ser normales o los mismo del inicio y se debe reducir la dosis en un 50% en el siguiente curso de tratamiento (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Uso en Pacientes Geriátricos - Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes mayores tienen mayor probabilidad de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado cuando se selecciona la dosis, y puede ser útil el monitoreo de la función renal (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Preparación de VIDAZA - VIDAZA es una droga citotóxica, tal como en el caso de otros componentes potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado cuando se manipula y preparan las suspensiones de VIDAZA.

Si VIDAZA reconstituido entra en contacto con la piel, inmediatamente lavar muy bien con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, enjuagar muy bien con agua.

El vial de VIDAZA es de uso único y no contiene ningún conservante. Las porciones sin usar de cada vial deben descartarse de manera apropiada. No se debe guardar ninguna porción sin usar para administrar más tarde.

Instrucciones para la Administración Subcutánea - VIDAZA debe reconstituirse de manera aséptica con 4 ml de agua estéril para inyecciones. Se debe inyectar el diluyente lentamente en el vial.

Sacudir o hacer rodar el vial vigorosamente hasta que se logre una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá azacitidina 25 mg/mL. No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Esto puede eliminar la sustancia activa.

Preparación para Administración Subcutánea Inmediata - Las dosis mayores de 4

ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas. Se debe mantener el producto a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar dentro de la hora después de su reconstitución.

Preparación para Administración Subcutánea Demorada - Se puede mantener el producto reconstituido en el vial o pasado a una jeringa. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas. Se debe refrigerar el producto inmediatamente y se puede mantener refrigerado (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) durante un período de hasta 8 horas. Cuando VIDAZA es reconstituido usando agua para inyectables (WFI) refrigerada (2°C - 8°C, 36°F - 46°F), el producto reconstituido puede ser almacenado durante un máximo de 22 horas, en condiciones de refrigeración (2 ° C, 36 ° F - 46 ° F).

Una vez sin refrigeración, se puede permitir que la suspensión se equilibre a temperatura ambiente hasta 30 minutos antes de la administración.

Administración Subcutánea – Para tener una suspensión homogénea, se debe re-suspender el contenido de la jeringa inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer rodar la jeringa vigorosamente entre las palmas hasta alcanzar una suspensión uniforme y turbia. La suspensión de VIDAZA se administra subcutáneamente. Las dosis mayores de 4 ml deben dividirse de manera equivalente en 2 jeringas y deben inyectar en 2 sitios separados. Rotar los sitios para cada inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Se deben administrar las nuevas inyecciones por lo menos a 2,5 cm de un sitio previo y nunca en áreas en donde el sitio está blando, lastimado, enrojecido o endurecido.

Estabilidad de la Suspensión: VIDAZA reconstituido para administración subcutánea con agua para inyectable (WFI) no refrigerada puede almacenarse hasta 1 hora a 25°C (77°F) o durante un período de hasta 8 horas entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). Cuando se reconstituye con agua para inyectables (WFI) refrigerada (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) puede almacenarse durante 22 horas entre (2°C - 8°C, 36°F - 46°F).

Instrucciones para la Administración Intravenosa - Reconstituir el número apropiado de viales de VIDAZA para alcanzar la dosis deseada. Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyecciones. Agitar o hacer rodar vigorosamente el vial hasta que se disuelvan todos los sólidos. La solución resultante contendrá azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser clara. Se debe realizar una inspección visual en el producto de la droga parenteral para detectar partículas de materia y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan. Retirar la cantidad requerida de solución de VIDAZA para administrar la dosis deseada e inyectar en una bolsa de infusión de 50-100 ml de inyección de 0,9% cloruro de sodio o Ringer lacteado.

Incompatibilidad de la Solución Inyectable: VIDAZA no es compatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespan o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar el índice de degradación de VIDAZA y por ende deben evitarse.

Administración intravenosa: La solución de VIDAZA se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total durante un período de 10 a 40 minutos. La administración se debe completar dentro de 1 hora de haber reconstituido el vial de VIDAZA.

Estabilidad de la solución: VIDAZA reconstituido para administración intravenosa puede almacenarse a una temperatura de 25°C (77°F), pero se debe completar la administración dentro de la hora de su reconstitución.

FORMAS DE DOSIFICACION Y POTENCIAS

VIDAZA (azacitidina para inyección) se provee como polvo liofilizado en jeringas de 100 mg de un único (sólo una vez)

CONTRAINDICACIONES:

Tumores Hepáticos Malignos Avanzados - VIDAZA está contraindicado en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. (Ver *Advertencias y Precauciones*).

Hipersensibilidad a la Azacitidina o al Manitol – VIDAZA está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Anemia, Neutropenia y Trombocitopenia – El tratamiento con VIDAZA está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deben realizar recuentos completos en sangre según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de dosis. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, se debe reducir o retrasar la dosis para los ciclos subsiguientes sobre la base de los recuentos nadir y la respuesta hematológica (Ver *Dosificación y Administración*)

Insuficiencia Hepática Grave Preexistente – Dado que la azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente, se debe tener cuidado en pacientes con enfermedad hepática. Raramente se ha informado que los pacientes con carga tumoral extensa debido a la enfermedad metastásica hayan experimentado coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina iniciales < 30 g/L. La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (Ver *Contraindicaciones*). La seguridad y efectividad de VIDAZA en pacientes con MDS (Myelodysplastic Syndrome – Síndrome mielodisplásico) e insuficiencia hepática no se ha estudiado, ya que estos pacientes se excluyeron de los estudios clínicos.

Anormalidades Renales – Raramente se han informado anomalías renales que van desde la creatinina elevada en suero a la falla renal y muerte en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para condiciones no-MDS. Además, la acidosis tubular renal, definida como una caída en el bicarbonato sérico a < 20 mEq/L en asociación con una orina alcalina e hipokalemia (potasio en suero < 3 mEq/L) desarrollada en 5 pacientes con CML (chronic myeloid leukaemia – leucemia mieloide crónica) tratados con azacitidina y etopósido. Si ocurren reducciones inexplicables en el bicarbonato en suero < 20 mEq/L o aumentos de BUN o creatinina en suero, se debe reducir o mantener la dosis.

Los pacientes con insuficiencia renal se deben monitorear cuidadosamente para detectar toxicidad, ya que la azacitidina y sus metabolitos son primariamente excretados por los riñones. No se ha estudiado la seguridad y efectividad de VIDAZA en pacientes con MDS e insuficiencia renal, ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos (Ver *Dosificación y Administración*)

Monitoreo de los Exámenes de Laboratorio – Se deben realizar recuentos completos en sangre según sea necesario para monitorear la respuesta y la toxicidad,

pero como mínimo, previo a cada ciclo. Se deben obtener los valores de química hepática y de creatinina sérica antes del inicio del tratamiento.

Embarazo - Embarazo categoría D – VIDAZA puede causar daño al feto cuando se administra a una paciente embarazada. La azacitidina ha causado malformaciones congénitas en animales. Se les debe aconsejar a las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas que eviten el embarazo durante el tratamiento con VIDAZA. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usen VIDAZA. Si se usa esta droga durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, se les debe informar sobre el riesgo potencial al feto (ver *Uso en Poblaciones Especiales*)

Uso en Hombres – Se les debe aconsejar a los hombres el no concebir hijos mientras reciben tratamiento con VIDAZA. En estudios con animales, el tratamiento pre-concepción en ratones y ratas macho dio como resultado la pérdida del feto en las parejas hembras (Ver *Toxicología No Clínica*)

Interacciones Droga-Droga - No se han realizado estudios clínicos formales sobre la interacción de la azacitidina con otras drogas. Un estudio *in vitro* de incubación de azacitidina en fracciones de hígado humano indicó que el hígado puede metabolizar la azacitidina. No se ha estudiado si el metabolismo de la azacitidina puede verse afectado por inhibidores de enzimas microsomales conocidos o inductores. Un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos de cultivo indicó que la azacitidina en concentraciones de hasta 100 μM no causa ninguna inhibición de CYP2B6 y CYP2C8. Se desconoce el potencial de la azacitidina para inhibir otras enzimas del citocromo P450 (CYP). Estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la azacitidina en concentraciones de 1.0 μM a 100 μM no inducen CYP 1A2, 2C19 ó 3A4/5.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, deterioro de la fertilidad – Se evaluó la carcinogenicidad potencial de la azacitidina en ratones y ratas. La azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra a 2.2 mg/kg (6.6 mg/m², aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) administrada IP tres veces por semana durante 52 semanas. Se notó un incremento en la incidencia de tumores en el sistema linforeticular, pulmón, glándula mamaria y piel en ratones tratados con azacitidina IP a 2.0 mg/kg (6.0 mg/m² aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) una vez por semana durante 50 semanas. Un estudio de tumorigenicidad en ratas con dosis dos veces por semana de 15 o 60 mg/m² (aproximadamente el 20-80% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) reveló un incremento en la incidencia de tumores testiculares en comparación con los controles. Se estudió el potencial mutagénico y clastogénico de la azacitidina en sistemas bacteriales *in vitro* en variedades de *Salmonella typhimurium* TA100 y diferentes variedades de trpE8, variedades de *Escherichia coli* WP14 pro, WP3103P, WP4104P y CC103; en mutación génica adelantada *in vitro* en células de linfoma de ratón y en células de linfoblastos humanas, y en un ensayo de micronúcleo *in vitro* en células de linfoma L5178Y de ratón y en células embrionales de hámster sirio. La azacitidina fue mutagénica en sistemas celulares bacteriales y de mamíferos. El efecto clastogénico de la azacitidina lo demostró la inducción de micronúcleos en células L5178Y de ratón y en células embrionales de hámster sirio. La administración de azacitidina a ratones machos a 9.9 mg/m² (aproximadamente el 9% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) diariamente durante 3 días antes de aparearse con ratones hembras no tratadas resultó en una disminución de la fertilidad y en la pérdida de crías durante el subsiguiente desarrollo embrionario y postnatal. El tratamiento de ratas macho 3 veces por semana durante 11 o 16 semanas en dosis de 15-30 mg/m² (aproximadamente 20-40%, la dosis diaria

humana recomendada sobre una base mg/m^2) resultó en una disminución del peso de los testículos y epidídimo, y disminución en el recuento de espermatozoides, acompañado de una disminución en los índices de embarazo y un incremento en la pérdida de embriones en hembras apareadas. En un estudio relacionado, las ratas macho tratadas durante 16 semanas con 24 mg/m^2 tuvieron un incremento en embriones anormales en las hembras apareadas, cuando se los examinó en el día 2 de gestación.

REACCIONES ADVERSAS:

Generalidades - Reacciones Adversas Descritas en Otras Secciones del Prospecto: anemia, neutropenia, trombocitopenia, creatinina sérica elevada, falla renal, acidosis tubular renal, hipokalemia, coma hepático. (Ver *Advertencias y precauciones*)

Reacciones Adversas que Ocurren Comúnmente (ruta SC o IV): náuseas, anemia, trombocitopenia, vómitos, pirexia, leucopenia, diarrea, eritema en el sitio de la inyección, constipación, neutropenia, equimosis. Las reacciones adversas más comunes por la ruta IV también incluyen petequia, escalofríos, debilidad e hipokalemia.

Reacciones Adversas que Resultan con Mayor Frecuencia (>2%) en intervenciones Clínicas (Ruta SC o IV): Discontinuación: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia. Mantener la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, neumonía, neutropenia febril. Reducción de la dosis: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Reacciones Adversas en Estudios Clínicos - Dado que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con los índices en los estudios clínicos de otra droga y varios no reflejan los índices que se observan en la práctica. Los datos que se describen abajo reflejan la exposición a VIDAZA en 443 pacientes MDS de 4 estudios clínicos. El estudio 1 fue un estudio controlado de cuidados paliativos (administración SC), los Estudios 2 y 3 fueron estudios de brazo único (uno con administración SC y otro con administración IV), y el Estudio 4 fue un estudio randomizado internacional (administración SC) (Ver *Estudios Clínicos*). En los estudios 1, 2 y 3, un total de 268 pacientes se expusieron a VIDAZA, esto incluyó a 116 que recibieron 6 ciclos (aproximadamente 6 meses) o más y 60 que recibieron más de 12 ciclos (aproximadamente un año). Se estudió VIDAZA primariamente en estudios controlados y no controlados de cuidados paliativos ($n=150$ y $n=118$, respectivamente). La población en los estudios con administración subcutánea ($n=220$) tenía de 23 a 92 años de edad (media 66,4), el 68% eran hombres y el 94% de raza blanca, y tenían MDS o AML. La población en el estudio con administración IV ($n=48$) tenía de 35 a 81 años de edad (media 63,1 años), el 65% eran hombres y el 100% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibieron dosis diarias promedio entre 50 y 100 mg/m^2 . En el estudio 4, se expuso a VIDAZA un total de 175 pacientes con MDS de alto riesgo (primariamente con subtipos RAEB Y RAEB-T). De estos pacientes, se expuso a 119 de ellos a 6 o más ciclos, y a 63 por lo menos 12 ciclos. La edad media de esta población era de 68,1 años (que iba de 42 a 83 años de edad), el 74% eran hombres y el 99% de raza blanca. La mayoría de los pacientes recibió VIDAZA en dosis diarias de 75 mg/m^2 . La tabla 5 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con VIDAZA (SC) en los Estudios 1 y 2. Es importante notar que la duración de la exposición fue mayor para el grupo tratado con VIDAZA que para el grupo de observación: los

pacientes que recibieron VIDAZA por un período medio de 11,4 meses, mientras que el tiempo medio en el brazo observacional fue de 6,1 meses.

Tabla 5: Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia (≥ 5.0% en todos los Pacientes Tratados con VIDAZA SC. Estudios 1 y 2)		
Clase de Sistema de Órganos Término Preferido^a	Número (%) de Pacientes	
	Todos Vidaza^b (N=220)	Observación (N=92)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	153 (69.5)	59 (64.1)
Anemia agravada	12(5.5)	5(5.4)
Neutropenia febril	36(16.4)	4(4.3)
Leucopenia	106(48.2)	27(29.3)
Neutropenia	71(32.3)	10(10.9)
Trombocitopenia	144(65.5)	42(45.7)
Trastornos Gastrointestinales		
Dolor abdominal	26(11.8)	1(1.1)
Constipación	74(33.6)	6(6.5)
Diarrea	80(36.4)	13(14.1)
Sangrado de encías	21(9.5)	4(4.3)
Materia fecal blanda	12(5.5)	0
Hemorragia bucal	11(5.0)	1(1.1)
Náuseas	155(70.5)	16(17.4)
Estomatitis	17(7.7)	0
Vómitos	119(54.1)	5(5.4)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Dolor de pecho	36(16.4)	5(5.4)
Hematoma en el sitio de la inyección	31(14.1)	0
Eritema en el sitio de la inyección	77(35)	0
Granuloma en el sitio de la inyección	11(5.0)	0
Dolor en el sitio de la inyección	50(22.7)	0
Cambios de pigmentación en el sitio de la inyección	11(5.0)	0
Prurito en el sitio de la inyección	15(6.8)	0
Reacción en el sitio de la inyección	30(13.6)	0
Hinchazón en el sitio de la inyección	11(5.0)	0
Aletargamiento	17(7.7)	2(2.2)
Malestar	24(10.9)	1(1.1)
Pirexia	114(51.8)	28(30.4)
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	32(14.5)	3(3.3)
Neumonía	24(10.9)	5(5.4)
Infección en el tracto respiratorio superior	28(12.7)	4(4.3)
Daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Hemorragia post-procedimiento	13(5.9)	1(1.1)
Trastornos de metabolismo y nutrición		
Anorexia	45(20.5)	6(6.5)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo		
Artralgia	49(22.3)	3(3.3)
Dolor en la pared pectoral	11(5.0)	0
Mialgia	35(15.9)	2(2.2)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	41(18.6)	5(5.4)
Dolor de cabeza	48(21.8)	10(10.9)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	29(13.2)	3(4.3)
Insomnio	24(10.9)	4(4.3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Disnea	64(29.1)	11(12.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	11(5.0)	1(1.1)
Equimosis	67(30.5)	14(15.2)
Eritema	37(16.8)	4(4.3)
Sarpullido	31(14.1)	9(9.8)
Nódulos en la piel	11(5.0)	1(1.1)

Urticaria	13(5.9)	1(1.1)
Trastornos Vasculares		
Hematoma	19(8.6)	0
Hipotensión	15(6.8)	2(2.2)
Petaquia	52(23.6)	8(8.7)
^a Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento		
^b Incluye reacciones adversas de todos los pacientes expuestos a VIDAZA. Incluye los pacientes después del cruzamiento de observaciones.		
^c Incluye reacciones adversas sólo del período de observación; excluye cualquier evento adverso después del cruzamiento a VIDAZA.		

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con VIDAZA en el estudio 4. De manera similar a los Estudios 1 y 2 que se describieron arriba, la duración de la exposición al tratamiento con VIDAZA fue más prolongado (media de 12,2) en comparación con el mejor cuidado paliativo (media de 7,5 meses).

Tabla 6: Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia ($\geq 5.0\%$ en los Pacientes Tratados con VIDAZA y el Porcentaje con Reacciones NCI CTC Grado 3/4; Estudio 4)				
Clase de Sistema de Órganos Término Preferido ^a	Número (%) de Pacientes			
	Cualquier Grado		Grado 3/4	
	VIDAZA (N=175)	Sólo mejor cuidado Paliativo (N=102)	VIDAZA (N=175)	Sólo mejor cuidado Paliativo (N=102)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	90(51.4)	45(44.1)	24(13.7)	9(8.8)
Neutropenia febril	24(13.7)	10(9.8)	22(12.6)	7(6.9)
Leucopenia	32(18.3)	2(2)	26(14.9)	1(1)
Neutropenia	115(65.7)	29(28.4)	107(61.1)	22(21.6)
Trombocitopenia	122(69.7)	35(34.3)	102(58.3)	29(28.4)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	22(12.6)	7(6.9)	7(4)	0
Constipación	88(50.3)	8(7.8)	2(1.1)	0
Diarrea	10(5.7)	2(2)	0	0
Náuseas	84(48)	12(11.8)	3(1.7)	0
Vómitos	47(26.9)	7(6.9)	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	42(24)	12(11.8)	6(3.4)	2(2.0)
Ardor en el sitio de la inyección	9(5.1)	0	0	0
Eritema en el sitio de la inyección	75(42.9)	0	0	0
Hematoma en el sitio de la inyección	11(6.3)	0	0	0
Endurecimiento del sitio de la inyección	9(5.1)	0	0	0
Dolor en el sitio de la inyección	33(18.9)	0	0	0
Erupción en el sitio de la inyección	10(5.7)	0	0	0
Reacción en el sitio de la inyección	51(29.1)	0	1(0.6)	0
Pirexia	53(30.3)	18(17.6)	8(4.6)	1(1.0)
Infecciones e infestaciones				
Rinitis	10(5.7)	1(1.0)	0	0
Infección del tracto respiratorio superior	16(9.1)	4(3.9)	3(1.7)	0
Infección del tracto urinario	15(8.6)	3(2.9)	3(1.7)	0
Investigaciones				
Disminución de peso	14(8)	0	1(0.6)	0
Trastornos metabólicos y de nutrición				
Hipocalcemia	11(6.3)	3(2.9)	3(1.7)	3(2.9)
Trastornos del sistema nervioso				
Aletargamiento	13(7.4)	2(2.0)	0	1(1.0)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9(5.1)	1(1.0)	0	0
Insomnio	15(8.6)	3(2.9)	0	0

Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	11(6.3)	2(2.0)	4(2.3)	1(1.0)
Trastornos respiratorios. torácicos y del mediastino				
Disnea	26(14.9)	5(4.9)	6(3.4)	2(2.0)
Disnea de esfuerzo	9(5.1)	1(1.0)	0	0
Dolor faringolaríngeo	11(6.3)	3(2.9)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eritema	13(7.4)	3(2.9)	0	0
Petaquia	20(11.4)	4(3.9)	2(1.1)	0
Prurito	21(12)	2(2.0)	0	0
Erupción	18(10.3)	1(1.0)	0	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	15(8.6)	4(3.9)	2(1.1)	2(2.0)
³ Los términos múltiples de los mismos términos preferidos para un paciente sólo se cuentan una vez dentro de cada grupo de tratamiento.				

En los estudios 1,2 y 4 con la administración SC de VIDAZA, las reacciones adversas de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación y eritema / reacciones en el sitio de la inyección tendieron a incrementarse con dosis más elevadas de VIDAZA. Las reacciones adversas que tendieron a ser más pronunciadas durante los primeros ciclos (1 y 2) de tratamiento SC en comparación con ciclos posteriores, incluyeron trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vómitos, eritema / dolor / ardor / reacción en el sitio de la inyección, petaquia, mareos, ansiedad, hipocalcemia e insomnio. No pareció haber ninguna reacción adversa que se incrementase en frecuencia durante el curso del tratamiento. En general, las reacciones adversas fueron cualitativamente similares entre los estudios IV y SC. Las reacciones adversas que parecieron estar específicamente asociadas con la ruta IV de administración incluyeron reacciones en el sitio de la infusión (por ejemplo eritema o dolor) y reacciones en el sitio del catéter (por ejemplo infección, eritema o hemorragia). En los estudios clínicos con VIDAZA SC o IV, se informaron las siguientes reacciones adversas graves que ocurrieron con un índice de < 5% (y no se describió en las Tablas 1 o 2):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, falla en la médula espinal, pancitopenia y esplenomegalia.

Trastornos cardíacos: fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía congestiva.

Trastornos oculares: hemorragia ocular.

Trastornos gastrointestinales: diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, melena, absceso perirrectal.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración: hemorragia en el sitio del catéter, deterioro general de la salud física, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Trastornos hepatobiliares: colecistitis.

Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: absceso en extremidad, infección bacteriana, celulitis, blastomycosis, infección en el sitio de la inyección, sepsis Klebsiella, sepsis neutropénica, faringitis por estreptococo, neumonía Klebsiella, sepsis, bacteremia por estafilococo, infección por estafilococo, toxoplasmosis.

Trastornos del metabolismo y nutrición: deshidratación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de huesos agravado, debilidad muscular, dolor de cuello.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos: leucemia cutis.

Trastornos del sistema nervioso: hemorragia cerebral, convulsiones, hemorragia intracraneal.

Trastornos renales y urinarios: dolor, insuficiencia renal.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: hemoptisis, infiltración en el pulmón, neumonitis, dolor respiratorio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pioderma gangrenoso, erupción con prurito, endurecimiento de la piel.

Procedimientos quirúrgicos y médicos: colecistectomía.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

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

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 pivotal (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 fueron infecciones tales como sepsis neutropénica y neumonía (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización. 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

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis	Sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, celulitis, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Insuficiencia medular, pancitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hipopotasemia		Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión,		

		ansiedad, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo		Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculoesquelético		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no especificada) en el lugar de la inyección	Lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia. Malestar		Necrosis en el lugar de la inyección
Exploraciones complementarias		Disminución del peso		

* =rara vez se han notificado casos mortales

Reacciones adversas hematológicas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con azacitidina, fueron hematológicas, que incluyen trombocitopenia, neutropenia y leucopenia, generalmente de grado 3 ó 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (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 infecciones graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%), algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (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 pivotal, 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 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).

Experiencia Post-Comercialización - Se recibieron informes de enfermedad pulmonar intersticial en el contexto post-comercialización.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

No se han realizado evaluaciones clínicas formales sobre interacción con otras drogas entre VIDAZA y otros agentes (ver *Farmacología Clínica*)

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo – Embarazo Categoría D – VIDAZA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La azacitidina fue teratogénica en animales. Se les debe aconsejar a las mujeres en edad de poder quedar embarazadas el evitar el embarazo durante el tratamiento con VIDAZA. Si se usa esta droga durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras está recibiendo esta droga, se le debe advertir a la paciente sobre el riesgo potencial al feto. Las parejas mujeres de los pacientes hombres que reciben VIDAZA no deben quedar embarazadas (Ver *Toxicología No Clínica*). Los estudios tempranos de embriotoxicidad en ratones revelaron una frecuencia del 44% en muerte embrional intrauterina (incremento de la reabsorción) después de una sola inyección IP (intraperitoneal) de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) de azacitidina en el día 10 de gestación. Se detectaron anomalías de desarrollo en el cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o en el día 15 de gestación en dosis de ~3-12 mg/m² (aproximadamente 4%-16% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²). En ratas, la azacitidina fue claramente embriotóxica cuando se administró IP en los días 4-8 de gestación (postimplantación) en una dosis de 6 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²), aunque el tratamiento en el período preimplementación (en los días 1-3 de gestación) no tuvo efectos adversos sobre los embriones. La azacitidina causó anomalías fetales múltiples en ratas después de una sola dosis IP de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente el 8% de la dosis diaria humana recomendada sobre una base mg/m²) administrada en los días 9, 10, 11 o 12 de gestación. En este estudio, la azacitidina causó muerte fetal cuando se administró a 3-12 mg/m² en los días 9 y 10 de gestación, el promedio de animales vivos por camada se redujo a un 9% del control en la dosis más elevada en el día 9 de gestación. Las anomalías fetales incluyeron: anomalías en el SNC (exencefalía / encefalocele), anomalías en las extremidades (micromelia, pie equinovaro, sindactilia, oligodactilia), y otras (micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías en las costillas).

Madres en período de Lactancia – No se sabe si la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Dado el potencial de tumorigenicidad que mostró azacitidina en los estudios con animales y el potencial de eventos adversos graves en infantes lactantes, se debe tomar una decisión sobre si continuar con la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en Pediatría – No se establecieron la seguridad y eficacia de la droga en pacientes pediátricos.

Uso en Geriatría – Del número total de pacientes en los Estudios 1,2 y 3, el 62% tenía 65 años o más y el 21% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Además, no hubo diferencias relevantes en la frecuencia de reacciones adversas que se observaron en los pacientes de 65 años o más fueron consistentes con los resultados generales de supervivencia. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con frecuencias similares en los pacientes < 65 años de edad y en los pacientes de 65 años de edad o más. Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos son sustancialmente excretados por el riñón y que el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Dado que los pacientes mayores tienen más probabilidad de tener deterioro de la función renal, puede ser útil el monitorear la función renal (ver *Dosificación y Administración y Advertencias y Precauciones*)

Género – No hubo diferencias clínicas relevantes en seguridad y eficacia sobre la base de género.

Raza – Más del 90% de todos los pacientes en todos los estudios fueron caucásicos. Por ende, no fue posible realizar comparaciones entre caucásicos y no caucásicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se informó un caso de sobredosis de VIDAZA, durante los estudios clínicos. Un paciente experimentó diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una sola dosis IV de aproximadamente 290 mg/m², casi 4 veces la dosis inicial recomendada. Los eventos se resolvieron sin secuelas y se administró la dosis correcta al día siguiente. En el caso de sobredosis, se debe monitorear al paciente debe con recuentos apropiados de sangre y debe recibir tratamiento paliativo según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de VIDAZA.

COMO SE PROVEE / ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN

Cómo se provee - VIDAZA (azacitidina para inyección) se provee como polvo liofilizado en viales de uso único de 100mg envasados en cajas de 1 vial.

Almacenaje - Almacenar los viales sin reconstituir a 25°C (77°F); se permiten movimientos a 15°-30°C (59°-86°F) (Ver Temperatura Ambiente Controlada USP).

Manipulación y descarte - Se deben aplicar los procedimientos para la apropiada manipulación y descarte de las drogas anticáncer. Se han publicado varios lineamientos sobre este tema¹⁻⁴ No hay un acuerdo general sobre si todos los procedimientos que se recomiendan en los lineamientos son necesarios o apropiados.

INFORMACIÓN Y CONSEJOS PARA EL PACIENTE INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Vidaza 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable
Azacitidina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermero.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Vidaza y para qué se utiliza
2. Antes de usar Vidaza
3. Cómo usar Vidaza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vidaza
6. Información adicional

1. QUÉ ES VIDAZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vidaza contiene el principio activo azacitidina, que actúa impidiendo el crecimiento de las células cancerosas.

Vidaza se utiliza en adultos que no son aptos para el trasplante de células madre para tratar:

Síndromes mielodisplásicos (SMD) de mayor riesgo, un grupo de enfermedades de la médula ósea que causan la producción de una cantidad demasiado baja de células sanguíneas.

Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Leucemia mieloide aguda (LMA).

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Vidaza o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. ANTES DE USAR VIDAZA

No use Vidaza

Si es alérgico (hipersensible) a la azacitidina o a cualquiera de los demás componentes de Vidaza (ver sección 6).

Si padece cáncer avanzado del hígado.

Durante el periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con Vidaza

Compruebe con su médico o enfermero antes de usar este medicamento si:

Tiene una disminución del recuento de plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.

Sufre una enfermedad de los riñones.

Padece una enfermedad del hígado.

Si no está seguro de que alguna de las condiciones anteriores le afecte, consulte a su médico o a su enfermero antes de que le administren Vidaza.

Vidaza no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Antes de empezar el tratamiento con Vidaza y al inicio de cada periodo de tratamiento (llamado "ciclo") le harán análisis de sangre. Esto se hace para comprobar que usted tiene una cantidad suficiente de células sanguíneas y que su hígado y riñones funcionan correctamente.

En los varones que reciben Vidaza, consulte la sección "Embarazo y lactancia", más adelante.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y las plantas medicinales. Esto se debe a que Vidaza puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Asimismo, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que Vidaza actúa.

Embarazo y lactancia

No debe usar Vidaza durante el embarazo porque puede ser perjudicial para el bebé.

Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Vidaza y hasta tres meses después del mismo.

Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Vidaza.

No debe usar Vidaza durante el periodo de lactancia. Se desconoce si Vidaza pasa a la leche de la madre; por lo tanto, no debe dar el pecho a su hijo durante el tratamiento.

Los varones no deben concebir un niño mientras reciben tratamiento con Vidaza. Utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Vidaza y hasta tres meses después del mismo.

Consulte a su médico si desea preservar sus espermatozoides antes de que le administren este tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas personas pueden sentirse cansadas mientras reciben Vidaza. Si esto le ocurre a usted, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3. CÓMO USAR VIDAZA

Su médico le administrará otro medicamento para evitar las náuseas y los vómitos al principio de cada ciclo de tratamiento, antes de administrarle Vidaza.

La dosis normal es de 75 mg/m² de superficie corporal. Su médico elegirá su dosis de Vidaza dependiendo de su estado general, su estatura y su peso. Su médico controlará su progreso y, si es necesario, puede cambiarle la dosis.

Vidaza se administra todos los días durante una semana, seguido de un periodo de reposo de tres semanas. Este "ciclo de tratamiento" se repetirá cada cuatro semanas. Usted recibirá, por lo general, al menos seis ciclos de tratamiento.

Un médico o enfermero le administrará Vidaza en forma de inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Se puede administrar debajo de la piel del muslo, el abdomen o el brazo (por encima del codo).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Vidaza puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Somnolencia, temblores, ictericia, abotargamiento abdominal y facilidad para que salgan moratones. Pueden ser síntomas de insuficiencia hepática y pueden amenazar la vida.

Hinchazón de piernas y pies, dolor de espalda, disminución de la orina expulsada, aumento de la sed, pulso rápido, mareos y náuseas, vómitos o disminución del apetito y sensación de confusión, inquietud o fatiga. Pueden ser síntomas de insuficiencia renal y pueden amenazar la vida.

Fiebre. Puede deberse a una infección como consecuencia de tener cantidades bajas de glóbulos blancos y puede amenazar la vida.

Dolor torácico o dificultad para respirar que puede acompañarse de fiebre. Puede deberse a una infección del pulmón conocida como “neumonía” y puede amenazar la vida.

Sangrado. Por ejemplo sangre en las heces, debido a un sangrado en el estómago o los intestinos.

Dificultad para respirar, hinchazón de los labios, picor o erupción cutánea. Pueden deberse a una reacción alérgica (hipersensibilidad).

Los efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, definiéndose de la siguiente manera:

Muy frecuentes: Afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
Frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
Poco frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
Raros: Afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
Muy raros: Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Efectos adversos muy frecuentes

Disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia). Puede sentirse cansado y pálido.
Disminución del recuento de glóbulos blancos. Puede acompañarse de fiebre. Usted tiene también una mayor probabilidad de sufrir infecciones.

Recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Usted es más propenso a las hemorragias y a los moratones.

Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos.

Neumonía

Dolor en el pecho, dificultad para respirar.

Cansancio (fatiga).

Reacción en el lugar de la inyección, que incluye enrojecimiento, dolor o una reacción cutánea.

Pérdida del apetito.

Dolores de las articulaciones.

Moratones.

Erupción cutánea.

Manchas rojas o moradas debajo de la piel.

Dolor en el abdomen.

Picor.

Fiebre.

Dolor de nariz y garganta.

Mareos.

Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes

Sangrado en el interior de la cabeza.

Infección de la sangre causada por bacterias (sepsis). Puede deberse a cantidades bajas de glóbulos blancos en la sangre.

Insuficiencia de médula ósea. Puede causar cantidades bajas de glóbulos rojos y blancos, y de plaquetas.

Un tipo de anemia en la que hay disminución de los glóbulos rojos y blancos, y de las plaquetas.

Infección de orina.

Una infección vírica que causa lesiones de tipo herpes.

Sangrado de las encías, sangrado del estómago o el intestino, sangrado en la zona inferior de la espalda debido a sangrado hemorroidal, sangrado en los ojos, sangrado debajo de la piel o dentro de la piel (hematoma).

Sangre en la orina.

Úlceras en la boca o la lengua.

Cambios en la piel, en el lugar de la inyección. Éstos pueden ser hinchazón, un bulto duro, moratón, sangrado hacia la piel (hematoma), erupción cutánea, picor y cambios en el color de la piel.

Enrojecimiento de la piel.

Infección de la piel (celulitis).

Infección de nariz y garganta, o dolor de garganta.

Dolor o secreción abundante de la nariz o los senos (sinusitis).

Concentraciones bajas de potasio en la sangre.

Presión arterial alta o baja (hipertensión o hipotensión).

Dificultad para respirar cuando se mueve.

Dolor en la garganta y la laringe.

Indigestión.

Pérdida de peso.

Somnolencia (letargo).

Sensación de malestar.

Dolores musculares.

Ansiedad o problemas para conciliar el sueño (insomnio).

Sensación de confusión.

Pérdida de pelo.

Insuficiencia renal.

Deshidratación.

Efectos adversos poco frecuentes

Reacción alérgica (hipersensibilidad).

Somnolencia.

Temblores.

Insuficiencia hepática.

Efectos adversos raros

Tos seca.

Hinchazón sin dolor de las yemas de los dedos (dedos en palillos de tambor).

Síndrome de lisis tumoral – se pueden producir complicaciones metabólicas durante el tratamiento del cáncer y algunas veces incluso sin tratamiento. Estas complicaciones se producen como consecuencia de los productos de descomposición de las células tumorales que mueren y pueden incluir: cambios en la bioquímica sanguínea, niveles altos de potasio, fósforo, ácido úrico y niveles bajos de calcio que, por tanto, generan cambios en la función renal y el ritmo cardiaco, crisis convulsivas y, algunas veces, la muerte.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermero.

5. CONSERVACIÓN DE VIDAZA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Vidaza después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Su médico o farmacéutico es responsable de la conservación de Vidaza. También es responsable de la eliminación correcta de Vidaza que no se utilice.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Vidaza

El principio activo es azacitidina. Un vial contiene 100 mg de azacitidina. Después de la reconstitución con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, la suspensión reconstituida contiene 25 mg/ml de azacitidina.

El otro componente es manitol

Aspecto del producto y contenido del envase

Vidaza es un polvo blanco para suspensión inyectable y se entrega en un vial de vidrio que contiene 100 mg de azacitidina.

ESTA INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DEL SECTOR SANITARIO:

Recomendaciones para una manipulación segura

Vidaza 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.

Incompatibilidades

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

Procedimiento de reconstitución

Vidaza 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 deben utilizarse 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. 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. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).

8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20°C a 25°C. Para volver a 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 uso inmediato:

La suspensión de Vidaza puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Para uso posterior:

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en la heladera (temperatura entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a 8 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2°C y 8°C), la suspensión reconstituida debe colocarse en la heladera (entre 2°C y 8°C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 22 horas como máximo. Si el tiempo transcurrido en la heladera es superior a

22 horas, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20°C a 25°C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Cálculo de una dosis individual

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

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

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 requerida reconstituida
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

No filtrar la suspensión después de la reconstitución.

Vidaza reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.

Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.

Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

REFERENCIAS

1. *Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings*. NIOSH Alert 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI; Chapter 2. *Controlling Occupational Exposure to Hazardous*. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. *American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs*. Am J Health-Syst Pharm. (2006) 63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O (eds.) 2005. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (2nd. Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

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

Hospital Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No: 54.168

Importado y distribuido por:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643 AVK) Béccar – Buenos Aires
Argentina

Director Técnico: Dr. Nelson E. Corazza - Farmacéutico

Elaborado por:

Ben Venue Laboratories, Inc.

Bedford, OH 44146

Estados Unidos de Norteamérica

o

Baxter Oncology GmbH

33790 Halle/Westfalen, Alemania

Para:

Celgene Corporation

Summit, NJ 07901