

# Azacitid

Azacitidine

Lyophilized Powder for Injection

## COMPOSITION

**Azacitid injection:** Each vial contains Azacitidine INN 100 mg (as lyophilized powder).

## MECHANISM OF ACTION

Azacitidine is a pyrimidine nucleoside analog of cytidine. Azacitidine may induce antineoplastic activity by inhibition of DNA methyltransferase at low doses and cytotoxicity through incorporation into RNA and DNA at high doses. Covalent binding to DNA methyltransferase results in hypomethylation of DNA and prevents DNA synthesis. The incorporation into RNA leads to the disassembly of polyribosomes, defective methylation and acceptor function of transfer RNA, and inhibition of the production of protein, resulting in cell death.

## PHARMACODYNAMICS

Azacitidine is believed to exert its antineoplastic effects by causing hypomethylation of DNA and direct cytotoxicity on abnormal hematopoietic cells in the bone marrow. The cytotoxic effects of Azacitidine cause the death of rapidly dividing cells, including cancer cells that are no longer responsive to normal growth control mechanisms. Non-proliferating cells are relatively insensitive to Azacitidine.

## PHARMACOKINETICS

**Absorption:** Azacitidine is rapidly absorbed after subcutaneous administration. The peak plasma azacitidine concentration of  $750 \pm 403$  ng/mL occurred in 0.5 hour.

**Distribution:** The bioavailability of subcutaneous Azacitidine relative to IV Azacitidine is approximately 89%, based on area under the curve. Mean volume of distribution following intravenous dosing is  $76 \pm 26$  L. Mean apparent subcutaneous clearance is  $167 \pm 49$  L/hour and mean half-life after subcutaneous administration is  $41 \pm 8$  minutes.

**Metabolism:** Azacitidine may be metabolized by the liver. The potential of Azacitidine to inhibit cytochrome P450 (CYP) enzymes is not known.

**Elimination:** Published studies indicate that urinary excretion is the primary route of elimination of Azacitidine and its metabolites.

## INDICATION

- French-American-British (FAB) Myelodysplastic Syndrome:
  - Refractory anemia (RA) or refractory anemia with ringed sideroblasts
  - Refractory anemia with excess blasts
  - Refractory anemia with excess blasts in transformation
- Acute Myeloid Leukemia
- Chronic Myelomonocytic Leukemia

## DOSAGE & ADMINISTRATION

- Starting dose for the first treatment cycle is  $75 \text{ mg/m}^2$  daily for 7 days to be administered by subcutaneous injection or intravenous infusion. Premedicate for nausea and vomiting.
- Repeat cycles every 4 weeks.
- After 2 cycles, may increase dose to  $100 \text{ mg/m}^2$  if no beneficial effect is seen and no toxicity other than nausea and vomiting has occurred.
- Patients should be treated for a minimum of 4 to 6 cycles. Complete or partial response may require additional treatment cycles.

## CONTRAINDICATIONS

Azacitidine is contraindicated in patients with advanced malignant hepatic tumors & hypersensitivity to Azacitidine or Mannitol.

## WARNING & PRECAUTION

Azacitidine causes anemia, neutropenia and thrombocytopenia. It is potentially hepatotoxic in patients with severe pre-existing hepatic impairment. Patients with renal impairment may be at increased risk for renal toxicity. Azacitidine may cause fatal or serious tumor lysis syndrome, including in patients with MDS. Azacitidine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

## ADVERSE EFFECTS

Most common adverse reactions by subcutaneous route are: nausea, anemia, thrombocytopenia, vomiting, pyrexia, leukopenia, diarrhea, injection site erythema, constipation, neutropenia and ecchymosis. Most common adverse reactions by intravenous route also included petechiae, rigors, weakness and hypokalemia.

## USE IN SPECIAL POPULATIONS

**Pregnancy:** Azacitidine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman & should advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

**Lactation:** There is no information regarding the presence of Azacitidine in human milk, the effects of Azacitidine on the breastfed infant, or the effects of Azacitidine on milk production.

**Pediatric:** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

**Geriatric:** No overall differences in effectiveness were observed between these patients and younger patients.

## OVERDOSAGE

In the event of overdosage, the patient should be monitored with appropriate blood counts and should receive supportive treatment, as necessary. There is no known specific antidote for Azacitidine overdosage.

## RECONSTITUTION, PREPARATION & STABILITY

**For Subcutaneous Administration:** Reconstitute each vial Azacitid aseptically with 4 mL sterile water for injection. The resulting suspension will contain Azacitidine 25 mg/mL. Inject the diluent slowly into the vial & vigorously shake or roll the vial until a uniform suspension is achieved. The suspension will be cloudy. Rotate sites for each injection (thigh, abdomen, or upper arm). New injections should be given at least one inch from an old site and never into areas where the site is tender, bruised, red, or hard. Azacitid reconstituted with non-refrigerated water for injection for subcutaneous administration may be stored for up to 1 hour at  $25^\circ\text{C}$  ( $77^\circ\text{F}$ ) or for up to 8 hours between  $2^\circ\text{C}$  and  $8^\circ\text{C}$  ( $36^\circ\text{F}$  and  $46^\circ\text{F}$ ).

**For Intravenous Administration:** Reconstitute each vial Azacitid with 10 mL sterile water for injection. The resulting solution will contain Azacitidine 10 mg/mL. Vigorously shake or roll the vial until all solids are dissolved. The solution should be clear. Withdraw the required amount of Azacitid solution to deliver the desired dose and inject into a 50 -100 mL infusion bag of either 0.9% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringer's Injection. Azacitid is incompatible with 5% Dextrose solutions, Hespán, or solutions that contain bicarbonate. Administer the total dose over a period of 10 - 40 minutes. The administration must be completed within 1 hour of reconstitution of the Azacitid vial.

## STORAGE CONDITIONS

Store the vial below  $25^\circ\text{C}$  ( $77^\circ\text{F}$ ) in original carton to protect from light. Do not freeze. Keep out of the reach of children.

## PACKAGING

**Azacitid Injection:** Each commercial box contains 1 vial of Azacitidine INN 100 mg (as lyophilized powder).

# অ্যাজাসাইটিড

অ্যাজাসাইটিডিন

লায়োফাইলাইজড পাউডার ফর ইনজেকশন

## উপাদানঃ

অ্যাজাসাইটিড ইনজেকশনঃ প্রতিটি ভায়ালে রয়েছে অ্যাজাসাইটিডিন আইএনএন ১০০ মিগ্রা লায়োফাইলাইজড পাউডার হিসেবে।

## ফার্মাসিউটিক্যাল তথ্যঃ

অ্যাজাসাইটিডিন সাইটিডিন এর পাইরিমিডিন নিউক্লিওসাইড প্রতিবন্ধক হিসেবে কাজ করে। এটি স্বল্পমাত্রায় প্রয়োগের ফলে ডিএনএ মিথাইলট্রান্সফারেস কে বাধা প্রদান করে ও ক্যান্সার কোষের বিরুদ্ধে কার্যকারিতা সূচনা করে এবং নির্দিষ্ট মাত্রায় প্রয়োগে ক্যান্সার কোষের ডিএনএ ও আরএনএ কে ধ্বংসের মাধ্যমে ক্যান্সার কোষকে ধ্বংস করে। অ্যাজাসাইটিডিন ডিএনএ ট্রান্সফারেস এর সাথে সমযোজী বন্ধনের মাধ্যমে ডিএনএ এর হাইপোমিথাইলেশন ঘটায় ও ডিএনএ এর কার্যকারিতাকে বাধা প্রদান করে। এছাড়াও আরএনএ এর সাথে যুক্ত হওয়ার মাধ্যমে পলিরাইবোসোম এর প্রতিস্থাপন, অকার্যকর মিথাইলেশন, ট্রান্সফার আরএনএ এর অকার্যকারিতা ও প্রোটিন উৎপাদনে বাধা প্রদান করে ও ক্যান্সার কোষের মৃত্যু ঘটায়।

## ফার্মাকোডায়নামিকসঃ

অ্যাজাসাইটিডিন ডিএনএ হাইপোমিথাইলেশন ও বোন ম্যারো এর অস্বাভাবিক রক্ত উৎপাদনকারী কোষগুলো ধ্বংসের মাধ্যমে ক্যান্সার কোষের বিরুদ্ধে কাজ করে। অ্যাজাসাইটিডিন এর সাইটোটক্সিক কার্যকারিতা দ্রুত বর্ধনশীল কোষ যেমন ক্যান্সার কোষ যা সাধারণ বৃদ্ধি মেনে চলে না তাদের ধ্বংস করে। স্বাভাবিক কোষগুলো সাধারণত অ্যাজাসাইটিডিন এর প্রতি সংবেদনশীল নয়।

## ফার্মাকোকাইনেটিকসঃ

শোষণঃ চামড়ার নিচে প্রয়োগে অ্যাজাসাইটিডিন দ্রুত শোষিত হয় ও প্রয়োগের আধা ঘণ্টা পর এর সর্বোচ্চ প্রাচুর্য ঘনমাত্রা  $950 \pm 803$  ন্যানোগ্রাম/মিলি পরিমাপিত হয়।

বন্টনঃ এরিয়া আন্ডার কার্ভ এর ভিত্তিতে, চামড়ার নিচে প্রয়োগে অ্যাজাসাইটিডিন এর জৈবপ্রাচুর্যতা শিরাপথে প্রয়োগের তুলনায় ৮৯ শতাংশ। শিরাপথে প্রয়োগে গড় বন্টন  $96 \pm 26$  লিটার। চামড়ার নিচে প্রয়োগে গড় নিষ্কাশন  $169 \pm 89$  লি./ঘণ্টা এবং গড় অর্ধায়ু  $81 \pm 8$  মিনিট।

বিপাকঃ অ্যাজাসাইটিডিন লিভারের মাধ্যমে বিপাক হয়ে থাকে। এর সাইটোটক্সিক পি ৪৫০ এনজাইমকে বাধা প্রদান করার কারণে অজানা।

নিষ্কাশনঃ প্রকাশিত নিরীক্ষার মতে, অ্যাজাসাইটিডিন ও এর উপাদান সমূহ প্রধানত মূত্রের মাধ্যমে নিষ্কাশিত হয়ে থাকে।

## নির্দেশনাঃ

- ফ্যাব মায়েলো ডিসপ্লাস্টিক সিনড্রোম
  - রিফ্যাকটরি অ্যানিমিয়া বা রিফ্রাক্টাইভ সাইডেরোস্ট সহ রিফ্যাকটরি অ্যানিমিয়া
  - অতিরিক্ত ব্লাস্ট সহ রিফ্যাকটরি অ্যানিমিয়া
  - অতিরিক্ত ট্রান্সফরমেশন ব্লাস্ট সহ রিফ্যাকটরি অ্যানিমিয়া।
- একিউট মায়েলোয়েড লিউকেমিয়া
- ক্রনিক মায়েলোমেনোসাইটিক লিউকেমিয়া

## সেবনমাত্রা ও বিধিঃ

- প্রারম্ভিক মাত্রা হিসেবে প্রথম সাইকেলে প্রতিদিন  $95 \text{ মিগ্রা/মি}^2$  করে টানা ৭ দিন চামড়ার নিচে বা শিরাপথে প্রয়োগ করতে হবে। বমি বা বমি ভাব দূরীকরণে আগাম প্রয়োজনীয় চিকিৎসা নিতে হবে।
- প্রতি ৪ সপ্তাহ পর পর সাইকেল পুনরায় শুরু করতে হবে।
- যদি উপকারিতা না পাওয়া যায় বা বমি ছাড়া অন্য বিরূপ প্রতিক্রিয়া না থাকে, তাহলে ২ সাইকেল পর প্রয়োজ্য মাত্রা  $100 \text{ মিগ্রা/মি}^2$  পর্যন্ত বৃদ্ধি করা যেতে পারে।
- রোগীকে অবশ্যই ৪-৬ সাইকেল চিকিৎসা নিতে হবে। প্রয়োজনে অতিরিক্ত কয়েক সাইকেল চিকিৎসা নিতে হবে।

## প্রতিনির্দেশনাঃ

অ্যাজাসাইটিডিন ম্যালিগন্যান্ট হেপাটিক টিউমার এর রোগী ও যাদের অ্যাজাসাইটিডিন ও ম্যানিটল এর প্রতি সংবেদনশীলতা আছে, তাদের ক্ষেত্রে অ্যাজাসাইটিডিন প্রতিনির্দেশিত।

## সতর্কতা ও সাবধানতাঃ

অ্যাজাসাইটিডিন প্রয়োগে রক্তের বিভিন্ন উপাদানের স্বল্পতা তৈরি হয়। যে সব রোগীর রক্তের জটিলতা আছে, তাদের জন্য ইহা ক্ষতিকর। বৃক্কের জটিলতা জনিত রোগীর ক্ষেত্রেও এর ব্যবহার উচ্চ ঝুঁকিপূর্ণ। এর প্রয়োগে মারাত্মক টিউমার লাইসিস সিনড্রোম ও পরিমাপিত হতে পারে। গর্ভবতী নারীর ক্ষেত্রে এর প্রয়োগে মারাত্মক ক্ষতি হতে পারে।

## বিরূপ প্রতিক্রিয়াঃ

চামড়ার নিচে প্রয়োগে যে সব বিরূপ প্রতিক্রিয়া পরিমাপিত হয় এর মধ্যে বমি ভাব, অ্যানিমিয়া, থ্রোম্বোসাইটোপেনিয়া, বমি, উচ্চ তাপমাত্রা, লিউকোপেনিয়া, ডায়রিয়া, চুলকানি, কোষ্ঠকাঠিন্য ও নিউট্রোপেনিয়া অন্যতম। এছাড়া শিরাপথে প্রয়োগে প্রধানত চামড়ায় লাল লাল দাগ, কাঁপুনি সহ জ্বর, দুর্বলতা ও হাইপোক্যালসেমিয়া পরিমাপিত হয়।

## বিশেষ ক্ষেত্রে ব্যবহার বিধিঃ

গর্ভবস্থায়ঃ গর্ভবস্থায় অ্যাজাসাইটিডিন ব্যবহারে মারাত্মক ক্ষতি হতে পারে ও স্রাবের উচ্চ ঝুঁকি সম্পর্কে গর্ভবতীকে অবহিত করতে হবে।

দুগ্ধদান ক্ষেত্রেঃ মাতৃদুগ্ধে অ্যাজাসাইটিডিন এর উপস্থিতি, দুগ্ধ পানকারী শিশুর ক্ষেত্রে এর প্রভাব বা দুগ্ধ উৎপাদনে এর প্রভাব সম্পর্কে কোন তথ্য পাওয়া যায় নি।

শিশুদের ক্ষেত্রেঃ শিশুদের ক্ষেত্রে এ ওষুধটির নিরাপত্তা ও কার্যকারিতা এখনও নিরীক্ষা করা হয় নি।

বয়স্কদের ক্ষেত্রেঃ বয়স্ক বা অল্প বয়স্ক উভয়ের ক্ষেত্রে ওষুধটি ব্যবহারে কার্যকারিতার তেমন কোন পরিবর্তন পরিমাপিত হয় না।

ওভার ডোজঃ ওভার ডোজের ক্ষেত্রে রোগীর রক্তের বিভিন্ন উপাদানের সঠিক সংখ্যা খেয়াল রাখতে হবে ও প্রয়োজনীয় সঠিক চিকিৎসা দিতে হবে। অ্যাজাসাইটিডিনের ওভার ডোজের জন্য পরিচিত কোন এন্টিডট নেই।

## পূর্ণগঠন, তৈরি প্রণালী ও স্থায়িত্বঃ

চামড়া নিচে ব্যবহারের ক্ষেত্রেঃ প্রতিটি অ্যাজাসাইটিড ভায়াল ৪ মিলি পরিমাপিত ওয়াটার ফর ইনজেকশন দিয়ে পূর্ণগঠিত করতে হবে। দ্রাবকটি ভায়ালে ধীরে ধীরে প্রবেশ করতে হবে এবং একক একক ঘন সাসপেনশন হওয়া পর্যন্ত ভায়ালটি নাড়াতে হবে। প্রতিবার ইনজেকশনের জন্য স্থান পরিবর্তন করতে হবে। নতুন ইনজেকশন দেওয়ার সময় পূর্ববর্তী স্থান থেকে কমপক্ষে ১ ইঞ্চি দূরে দিতে হবে এবং শুষ্ক ও লাল দাগ যুক্ত স্থানে দেওয়া যাবে না। সাধারণ তাপমাত্রায় ওয়াটার ফর ইনজেকশন দিয়ে অ্যাজাসাইটিড পূর্ণগঠনের মাধ্যমে ২৫ ডিগ্রি সেলসিয়াস তাপমাত্রায় ১ ঘণ্টা এবং ২-৮ ডিগ্রি সেলসিয়াস তাপমাত্রায় ৮ ঘণ্টা পর্যন্ত সংরক্ষণ করা যাবে।

শিরাপথে ব্যবহারের ক্ষেত্রেঃ প্রতিটি অ্যাজাসাইটিড ভায়াল ১০ মিলি পরিমাপিত ওয়াটার ফর ইনজেকশন দিয়ে পূর্ণগঠিত করতে হবে এবং সম্পূর্ণ দ্রবীভূত হওয়া পর্যন্ত ভায়ালটি নাড়াতে হবে ও এর ফলে পরিষ্কার দ্রবণ পাওয়া যাবে। এরপর প্রয়োজনীয় পরিমাণ দ্রবণটি বের করে ০.৯% সোডিয়াম ক্লোরাইড বা ল্যাকটেটেড রিসারস সমৃদ্ধ ৫০-১০০ মিলি ইনফিউশন ব্যাগে নিতে হবে। অ্যাজাসাইটিড ৫% ডেক্সট্রোজ, হেসপান বা কার্বোনেড যুক্ত দ্রবণে অকার্যকর হয়ে যায়। সম্পূর্ণ ডোজ ১০-৪০ মিনিটের মধ্যে ও পূর্ণগঠনের ১ ঘণ্টার মধ্যে প্রয়োগ করতে হবে।

## সংরক্ষণ বিধিঃ

বর্ধিত স্থায়িত্ব নিশ্চিত করতে ভায়ালটি অরিজিনাল মোড়কে ২৫ ডিগ্রি সেলসিয়াস তাপমাত্রায় নিচে সংরক্ষণ করুন। আলো থেকে দূরে রাখুন। ফ্রিজে রাখবেন না। সর্কল ওষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

## মোড়ক সামগ্রীঃ

অ্যাজাসাইটিড ইনজেকশনঃ প্রতিটি সরবরাহকৃত মোড়কে অ্যাজাসাইটিডিন আইএনএন ১০০ মিগ্রা ইনজেকশনের একটি ভায়াল রয়েছে লায়োফাইলাইজড পাউডার হিসেবে।

## প্রস্তুতকারক

বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড

তালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ