



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AZACITIDINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimetabolitos. Análogos de pirimidina.

Código ATC: L01BC07.

3.1. Farmacodinamia

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 ácido desoxirribonucleico (ADN). Los efectos citotóxicos de azacitidina podrían resultar de múltiples mecanismos que comprenden la inhibición de la síntesis de ADN, de ARN y de proteínas, su incorporación al ARN y al ADN, y la activación de vías de degradación del ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina al ADN produce inhibición de metiltransferasas de ADN, lo que genera una hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes que están implicados en las vías normales de regulación del ciclo celular, diferenciación y apoptosis, y que presentan una metilación anormal, puede producir la reexpresión de genes supresores de tumor y el restablecimiento sus funciones. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN con respecto a la citotoxicidad y a las otras actividades de azacitidina en términos de los resultados clínicos observados.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², azacitidina fue rápidamente absorbida, con 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).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (C_{max}) de la azacitidina administrada 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.

Biotransformación

A partir de la información obtenida *in vitro*, el metabolismo de azacitidina no parece estar mediado por las isoenzimas del citocromo P-450 (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 las isoenzimas del citocromo P-450 no contribuyen al metabolismo de azacitidina. Un estudio *in vitro* de azacitidina sobre cultivos de hepatocitos humanos indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta 30 veces aproximadamente la concentración alcanzada en la práctica clínica), azacitidina no induce a las isoenzimas CYP1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del citocromo P-450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina, a concentraciones de hasta 100 µM, no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable que la azacitidina produzca inducción o la inhibición enzimática de las isoenzimas CYP-450 a las concentraciones plasmáticas alcanzadas en la práctica clínica.

Eliminación

Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se ha observado acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m² una vez al día durante 7 días. La eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos se realiza principalmente por excreción urinaria. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de ¹⁴C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada respectivamente, se recuperaron en la orina, mientras que < 1% se recuperó en las heces.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no tiene un efecto importante sobre los parámetros de exposición farmacocinética de azacitidina tras administración subcutánea de dosis únicas y repetidas. Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m², los valores de exposición medios (AUC y C_{max}) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave aumentaron en un 11 - 21%, 15 - 27% y 41 - 66% respectivamente, en comparación con sujetos con función renal normal. Sin embargo, la exposición estuvo dentro del mismo rango de exposición general que la observada en sujetos con 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

pacientes, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Insuficiencia hepática

Los efectos de la insuficiencia hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina no se han estudiado formalmente.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina de acuerdo a la edad no han sido formalmente estudiadas.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Los datos farmacocinéticos obtenidos en los estudios de azacitidina en esta población son limitados.

Polimorfismos genéticos

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Azacitidina induce mutaciones de genes y alteraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos *in vitro*. Se evaluó el potencial carcinogénico de azacitidina en ratones y ratas. Azacitidina indujo tumores del sistema hematopoyético en ratones hembra cuando se administró por vía intraperitoneal, tres veces por semana, durante 52 semanas. En ratones tratados con azacitidina administrada por vía intraperitoneal, durante 50 semanas, se observó un aumento de la incidencia de tumores en el sistema linforreticular, los pulmones, las glándulas mamarias y la piel. Un estudio de tumorigenicidad en ratas reveló un aumento de la incidencia de tumores testiculares.

Estudios de embriotoxicidad precoz en ratones revelaron una frecuencia del 44% de muerte embrionaria intrauterina (aumento de la resorción), después de una inyección única, por vía intraperitoneal, de azacitidina durante la organogénesis. Se detectaron anomalías del desarrollo del cerebro en ratones que recibieron azacitidina durante o antes del cierre del paladar duro. En ratas, azacitidina no causó ninguna reacción adversa cuando se administró antes de la implantación; sin embargo, fue claramente embriotóxica cuando se administró durante la organogénesis. Entre las anomalías fetales durante la organogénesis en ratas se encuentran las siguientes: anomalías del sistema nervioso central (exencefalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (micromelia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastrosquisis, edema y anomalías de las costillas).

La administración de azacitidina a ratones macho antes del apareamiento con ratones hembra no tratadas produjo una disminución de la fecundidad y la pérdida de la progenie durante el desarrollo embrionario y postnatal posterior. El tratamiento de ratas macho produjo una disminución del peso de los testículos y de los epidídimos, disminución de los recuentos de espermatozoides, disminución de las tasas de preñez, aumento de embriones anormales y aumento de la pérdida de embriones en hembras apareadas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madres hematopoyéticas 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 trastornos mieloproliferativos.

Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Leucemia mieloide aguda (LMA) con > 30% de blastos medulares, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial para el primer ciclo de tratamiento

75 mg/m² de superficie corporal al día por 7 días, independientemente de los valores hematológicos iniciales del paciente, seguido de un periodo de reposo de 21 días (cada ciclo comprende 28 días).

Número mínimo de ciclos: 6 (seis) ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.

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

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado (nadir) en un ciclo determinado, si el recuento de plaquetas es $\leq 50,0 \times 10^9/L$ o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\leq 1 \times 10^9/L$.

La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en la/s 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 recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, y recuento plaquetario $\geq 75,0 \times 10^9/L$) antes del primer tratamiento:





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento, 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.

Recuento sanguíneo más bajo alcanzado (nadir)		Dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días (%)
RAN ($\times 10^9$ /L)	Plaquetas ($\times 10^9$ /L)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*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, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es $\leq 50\%$ 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 debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es $> 50\%$, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es $\leq 50\%$, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad de la médula ósea	Dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se 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 siguiente ciclo debe volver a ser de 28 días.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis. 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 a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad, 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 ha descrito una pauta de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática. Su uso en pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios malignos avanzados está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis. Sin embargo, los individuos de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar deterioro de la función renal, se recomienda en ellos vigilar esta función.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

5.4 Modo de empleo o forma de administración

Debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. 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. Las dosis superiores a 4 mL deben inyectarse en dos lugares separados.

Después de la reconstitución, no se debe filtrar la suspensión. Deben aplicarse los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos contra el cáncer.

La azacitidina se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. Si el producto reconstituido 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Neumonía (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis.

Frecuentes: Sepsis (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea.

Frecuencia no conocida: Fascitis necrosante.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia.

Frecuentes: Pancitopenia, insuficiencia medular.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia.

Frecuentes: Deshidratación.

Raras: Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Estado de confusión, ansiedad, somnolencia, letargo.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo, cefalea.

Frecuentes: Hemorragia intracraneal, síncope.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos oculares

Frecuentes: Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Derrame pericárdico.

Poco frecuentes: Pericarditis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea, epistaxis.

Frecuentes: Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo.

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales).

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Insuficiencia hepática, coma hepático progresivo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis.

Frecuentes: Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular.

Poco frecuentes: Dermatitis neutrofílica febril aguda.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades).

Frecuentes: Espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal, hematuria, elevación de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: Acidosis tubular renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia, fatiga, astenia, 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

Frecuentes: Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter.

Raras: Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección).

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Disminución del peso.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Dado la información obtenida *in vitro*, azacitidina no parece ser metabolizada por las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST), por lo que las interacciones con fármacos metabolizados por estas vías, así como los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre las isoenzimas del citocromo P-450 son improbables.

No se han realizado estudios clínicos formales de interacción farmacológica con azacitidina. Se recomienda precaución si se usa en conjunto con citarabina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente a cada administración con antieméticos.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

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 concentraciones de albúmina sérica inicial < 30 g/L. El uso de azacitidina en pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados está contraindicado.

Insuficiencia renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado anomalías renales que variaron desde un aumento de la creatinina sérica a 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). En caso de una disminución inexplicable de bicarbonato sérico (< 20 mmol/L) o de un aumento de la creatinina sérica o de la urea en sangre, la dosis debe reducirse o su administración debe retrasarse.

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente al médico si presentan oliguria o anuria.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 estudio 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.

Síndrome de diferenciación

Se han notificado casos de síndrome de diferenciación (también conocido como síndrome de ácido retinoico) en pacientes que reciben azacitidina inyectable. El síndrome de diferenciación puede ser mortal y los síntomas y hallazgos clínicos incluyen dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, fiebre, erupción cutánea, edema pulmonar, edema periférico, aumento rápido de peso, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensión y disfunción renal. Se debe considerar el tratamiento con dosis altas de corticoesteroides IV y monitorización hemodinámica al inicio de los síntomas y signos que sugieran síndrome de diferenciación. Se debe considerar la suspensión temporal de azacitidina inyectable hasta la resolución de los síntomas y, si se reanuda, se recomienda precaución.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, la azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

8.3. 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fertilidad en humanos. En animales, se han documentado reacciones adversas sobre la fertilidad masculina con el uso de azacitidina.

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe recomendar a los pacientes masculinos que busquen asesoramiento sobre el almacenamiento de esperma.

8.5. 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. Este producto puede causar mareo, fatiga y/o somnolencia, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

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

Niños y adolescentes menores de 18 años.

No se administre durante la lactancia.

Pacientes con tumores hepáticos primarios o secundarios malignos avanzados.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los ensayos clínicos. El paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi cuatro veces la dosis inicial recomendada.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico conocido para azacitidina.

En caso de sobredosis, se debe controlar el estado del paciente mediante hemogramas apropiados y administrar el tratamiento de soporte según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022

