

VENTA BAJO RECETA

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE VÍA SUBCUTÁNEA

Azacitidina 100 mg Bioeticos®

COMPOSICIÓN: Cada frasco vial contiene: Azacitidina 100 mg; Excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: Se cree que azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos mediante diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad sobre las células hematopoyéticas anormales en la médula ósea e hipometilación del ADN. Los efectos citotóxicos de azacitidina pueden deberse a diversos mecanismos, que incluyen la inhibición del ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, la incorporación en el ARN y en el ADN, y la activación de las vías que causan daño en el ADN. Las células no proliferativas son relativamente insensibles a azacitidina. La incorporación de azacitidina en el ADN produce la inhibición de las metiltransferasas de ADN, lo que lleva a la hipometilación del ADN. La hipometilación del ADN de genes metilados aberrantemente, que intervienen en las vías de regulación normal del ciclo celular, diferenciación y muerte puede producir la reexpresión de genes y el restablecimiento de funciones supresoras del cáncer en las células cancerosas. No se ha establecido la importancia relativa de la hipometilación del ADN frente a la citotoxicidad u otras actividades de azacitidina con los desenlaces clínicos.

FARMACOCINÉTICA: -*Absorción:* Tras la administración por vía subcutánea de una dosis única de 75 mg/m2, azacitidina se absorbió rápidamente; produciéndose concentraciones plasmáticas máximas de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas después de la administración (el primer punto de extracción de muestras). La biodisponibilidad absoluta de azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa (dosis únicas de 75 mg/m2) fue de aproximadamente el 89 %, basado en el área bajo la curva (AUC). El área bajo la curva y la concentración plasmática máxima (Cmáx) de la administración de azacitidina por vía subcutánea fueron aproximadamente proporcionales en el intervalo de dosis de 25 a 100 mg/m2. *Distribución:* Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26,1 l y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 l/h.

Biotransformación: A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

Azacitidina sufre un metabolismo espontáneo y desaminación mediada por la citidina deaminasa. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que el metabolismo de azacitidina no fue mediado por las isoenzimas del citocromo P450. Un estudio in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), azacitidina no induce al CYP 1A2, 2C19, 3A4 o 3A5. En estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), azacitidina en concentraciones de hasta 100 µM no produjo inhibición. Por lo tanto, es improbable la inducción o la inhibición enzimática del CYP por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

Eliminación: Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (1/2) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de azacitidina tras la administración subcutánea de 75 mg/m2 una vez al día durante 7 días. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vía intravenosa y subcutánea de 14C-azacitidina, el 85 % y 50 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que < 1 % se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales

No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia hepática, del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de azacitidina.

-*Población pediátrica:* En el estudio AZA-JMML-001, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 10 pacientes pediátricos con SMD y 18 con LMMJ el día 7 del ciclo 1. La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con SMD fue de 13,3 (1,9-15) años y 2 (1,0-2,6) años para los pacientes con LMMJ.

Tras la administración intravenosa de una dosis de 75 mg/m2, azacitidina alcanzó rápidamente la Cmáx en un plazo de 0,083 horas en las poblaciones de SMD y LMMJ. Las medias geométricas de Cmáx fueron 1797,5 ng/ml y 1066,3 ng/ml, y las medias geométricas del AUC0–∞ fueron 606,9 ng ·h/ml y 240,2 ng ·h/ml, para los pacientes con SMD y LMMJ, respectivamente. La media geométrica del volumen de distribución en los sujetos con SMD y LMMJ fue de 103,9 l y 61,1 l, respectivamente. La exposición plasmática total de azacitidina pareció ser mayor en los sujetos con SMD; sin embargo, se observó una variabilidad interpaciente de moderada a alta para el AUC y la Cmáx.

Las medias geométricas del 1/2 fueron 0,4 horas y 0,3 horas, y las medias geométricas de aclaramiento fueron 166,4 l/h y 148,3 l/h para SMD y LMMJ, respectivamente.

Se combinaron los datos farmacocinéticos del estudio AZA-JMML-001 y se compararon con los datos farmacocinéticos de 6 sujetos adultos con SMD los que se les administraron 75 mg/m2 de azacitidina por vía intravenosa en el estudio AZA-2002-BA-002. La Cmáx y el AUC0-∞medios de azacitidina fueron similares entre los pacientes adultos y los pacientes pediátricos tras la administración intravenosa (2750 ng/ml frente a 2841 ng/ml y 1025 ng ·h/ml frente a 882,1 ng ·h/ml, respectivamente).

En el estudio AZA-AML-004, el análisis farmacocinético se determinó a partir de 6 de los 7 pacientes pediátricos que tuvieron, al menos, una concentración farmacocinética medible posterior a la dosis. La mediana de la edad (intervalo) de los pacientes con LMA fue de 6,7 (2-12) años.

Tras la administración de varias dosis de 100 mg/m2, la media geométrica de la Cmáx y el AUC0-tau en el día 7 del ciclo 1 fue de 1557 ng/ml y 899,6 ng ·h/ml, respectivamente, y se observó una elevada variabilidad intersujeto (CV% de 201,6 % y 87,8 %, respectivamente). Azacitidina alcanzó rápidamente la Cmáx, con una mediana de 0,090 horas de tiempo tras la administración intravenosa, y descendió con una media geométrica de 11,2 de 0,380 horas. Las medias geométricas del aclaramiento y el volumen de distribución fueron de 127,2 l y 70,2 l, respectivamente.

La exposición farmacocinética (a azacitidina) observada en niños con LMA en recaída molecular tras RC1 fue comparable a la exposición observada en los datos agrupados de 10 niños con SMD y 18 niños con LMMJ, así como con la exposición a azacitidina en adultos con SMD.

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

INDICACIONES: Azacitidina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que padecen:
-Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).

-Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
-Leucemia mieloiide aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
-LMA con > 30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS.

POSOLÓGIA: El tratamiento con azacitidina debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos. La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todos los pacientes, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m2 de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante 7 días, seguido de un período de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de 6 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 la disminución de una dosis, como se explica más adelante.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Se deben efectuar recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para monitorizar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica: La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas es ≤ 50,0×10⁹/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≤ 1×10⁹.

La recuperación se define como un aumento de las/líneas celulares/en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación ≥recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial - recuento nadir]).

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos ≥ 3,0 × 10⁹/l RAN ≥ 1,5 × 10⁹/l, y recuento plaquetario > 75,0 × 10⁹/l) antes del primer tratamiento.

Si se observa toxicidad hematológica después del tratamiento con azacitidina, el siguiente ciclo de tratamiento debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, la dosis debe reducirse según la siguiente tabla. Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Recuento nadir del ciclo	Dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días (%)	
RAN (× 10 ⁹ /l)	Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50 %
> 1,0	> 50,0	100 %

* Recuperación = recuentos ≥recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial - recuento nadir]).

Pacientes con recuentos sanguíneos iniciales reducidos, (es decir, leucocitos < 3,0 × 10⁹/l o RAN < 1,5 × 10⁹/l o recuento plaquetario < 75,0 × 10⁹/l) antes del primer tratamiento.

Después del tratamiento con azacitidina, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es ≤ 50 % o superior al 50 %, pero con una mejoría en la diferenciación de cualquier línea celular, el siguiente ciclo no debe retrasarse y no debe efectuarse ningún ajuste de la dosis.

Si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario es superior al 50 % con respecto al recuento antes del tratamiento, y no hay mejoría en la diferenciación de líneas celulares, el siguiente ciclo de tratamiento con azacitidina debe retrasarse hasta que el recuento plaquetario y el RAN se hayan recuperado. Si la recuperación se alcanza en un plazo de 14 días, no es necesario un ajuste de la dosis. Sin embargo, si la recuperación no se ha alcanzado en un plazo de 14 días, debe determinarse la celularidad de la médula ósea. Si la celularidad de la médula ósea es > 50 %, no debe efectuarse un ajuste de la dosis.

Si la celularidad de la médula ósea ≤ 50 %, Dosis en el siguiente ciclo si la recuperación no se alcanza según plazo de 14 días (%)

	Recuperación* ≤ 21 días	Recuperación* > 21 días
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

* Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 × [recuento inicial - recuento nadir]). Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo siguiente debe volver a ser de 28 días.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en los pacientes de edad avanzada. Puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten un deterioro de la función renal, puede ser conveniente

vigilar la función renal.

Insuficiencia renal: Se puede administrar azacitidina a pacientes con insuficiencia renal sin la necesidad de ajustar la dosis inicial (ver sección 5.2). Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre (NUS) a ≥ 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad (LSN), el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica hepática grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática; las modificaciones posteriores de la dosis deben basarse en los valores hematológicos. Azacitidina está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados. *Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad y eficacia de azacitidina en niños de 0 a 17 años.

MODO DE USO:

Recomendaciones para una manipulación segura.

Azacitidina es un medicamento citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe tenerse precaución al manipularlo y prepararlo. Deben aplicarse los procedimientos para la manipulación y eliminación correctas de medicamentos contra el cáncer. Si 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. Personal embarazado no debe manipular este medicamento.

Procedimiento de reconstitución:

Azacitidina 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).

Cuando azacitidina se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso del medicamento reconstituido, a 25 °C, durante 1 hora, y a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante 8 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. En las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 8 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, o no superiores a 8 horas cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2 °C y 8 °C).

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 con agujas.

2. Debe producirse el volumen adecuado de agua para preparaciones inyectables en la jeringa por cada continuación asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.

	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. La aguja de la jeringa que contiene el 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, sin aglomerados, sin contener 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 se deben utilizar 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 en el vial. 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. Cuando se necesite más de 1 vial, deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Debido a la retención en el vial y la aguja, es posible que no se pueda extraer toda la suspensión del vial.

8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. 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. Para volver a suspender, se debe 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.

Cálculo de una dosis individual

La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:
Dosis total (mg) = dosis (mg/m²) × SC (m²)
Dosis total (mg) = dosis (mg/m²) × SC (m²)
Dosis total (mg) = dosis (mg/m²) × SC (m²)
Dosis total (mg) = dosis (mg/m²) × SC (m²)

Después de la reconstitución, el contenido de la jeringa puede utilizarse para calcular el número de viales necesarios de azacitidina. El número de viales requeridos se puede determinar de la siguiente manera:

Dosis (mg/m ²) de la dosis recomendada	valor de SC de 1,8 m ²	100 mg vial	150 mg vial	Viales totales de la suspensión reconstituida requerida
75 mg/m2 (100 %)	135 mg	2 viales	1 vial	5,4 ml
37,5 mg/m2 (50 %)	67,5 mg	1 vial	1 vial	2,7 ml
25 mg/m2 (33 %)	45 mg	1 vial	1 vial	1,8 ml

Forma de administración

Azacitidina 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, erupciones 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.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

REACCIONES ADVERSA:

Resumen del perfil de seguridad

-*Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30 % de blastos medulares):* En el 97 % de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas, posible o probablemente relacionadas con la administración de azacitidina. Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 Cl.001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios (CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8 %) y neumonía (2,5 %) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5 %), reacciones de hipersensibilidad (0,25 %) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral) (0,5 %), hemorragia gastrointestinal (0,8 %) y hemorragia intracranial (0,5 %). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas (71,4 %), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4); reacciones gastrointestinales (60,6 %), incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1 %; generalmente de grado 1 o 2).

-*Población adulta de 65 años o más con LMA con > 30 % de blastos medulares:* Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 10 %) observadas en el grupo de tratamiento con azacitidina del estudio AZA-AML-001 fueron neutropenia febril (25,0 %), neumonía (20,3 %) y pirexia (10,6 %). Otras reacciones adversas graves notificadas con menor frecuencia en el grupo de tratamiento con azacitidina fueron sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), sepsis neutropénica (3,0 %), infección de las vías urinarias (3,0 %), trombocitopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), celulitis (2,1 %), mareos (2,1 %) y disnea (2,1 %). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9 %), náuseas (39,8 %) y diarrea (36,9 %; generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración, incluyendo pirexia (37,7 %; generalmente de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2 %) y neutropenia (30,1 %; generalmente de grado 3 o 4).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 incluye a continuación contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos principales en pacientes con SMD y LMA y de la experiencia postcomercialización.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (estudios clínicos con experiencia postcomercialización)

Infecciones e infestaciones	Neumonía (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	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, mitis, herpes simple, infección cutánea		Fascitis necrosante*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Panцитopenia*, insuficiencia medular		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracranial*, síncope, somnolencia, letargo		
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival		
Trastornos cardíacos		Errame pericárdico	pericarditis	
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaringeo		Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, eritema macular		Dermatitis neutrofílica febril aguda, pododerm gangrenoso

Trastornos musculares queletícos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, mialgia			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	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	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia (en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter		Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección)	
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Creatinina en sangre elevada			

* = rara vez se han notificado casos mortales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia (10 %), asociadas al tratamiento con azacitidina, incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, generalmente de grado 3 o 4. Hay un mayor riesgo de que estas reacciones se produzcan en los 2 primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se controlaron mediante la vigilancia rutinaria de los recuentos sanguíneos completos y retrasando la administración de azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o apoyo con factor de crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia, y transfusiones para la anemia o la trombocitopenia, según fuera necesario.

Infecciones: La mielosupresión puede llevar a neutropenia y a un aumento del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado reacciones adversas graves como sepsis, incluyendo sepsis neutrofílica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., G-CSF) para la neutropenia.

Hemorragias: Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva y hemorragia intracranéal. Se debe vigilar la presencia de signos y síntomas de hemorragia en los pacientes, sobre todo en los que presentan trombocitopenia preexistente o relacionada con el tratamiento.

Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en los pacientes que recibían azacitidina. En caso de reacción anafiláctica, el tratamiento con azacitidina debe suspenderse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático adecuado.

Reacciones adversas de la piel y del tejido subcutáneo: La mayoría de las reacciones adversas cutáneas y del tejido subcutáneo se relacionaron con el lugar de la inyección. En los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los 2 primeros ciclos de tratamiento y tendieron a disminuir en los ciclos posteriores. Las reacciones adversas del tejido subcutáneo, como exantema/inflamación/prurito en el lugar de la inyección, exantema, eritema y lesión cutánea pueden precisar el tratamiento con un medicamento concomitante, como antihistamínicos, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estas reacciones cutáneas se deben diferenciar de las infecciones en los tejidos blandos, que algunas veces ocurren en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de infección en tejidos blandos, incluyendo celulitis y foliculitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con azacitidina en el ámbito poscomercialización.

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, antiidiarreicos 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.

Reacciones adversas hepáticas: En pacientes con una gran carga tumoral por enfermedad metastásica se han notificado aparición de insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina.

Acontecimientos cardíacos: Los datos de un estudio clínico que permitió la inclusión de pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o pulmonar mostraron un aumento de los acontecimientos cardíacos en pacientes con LMA recién diagnosticada tratados con azacitidina.

Pacientes de edad avanzada: Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes 85 años (con 14 [5,9 %] pacientes ≥ 85 años tratados en el estudio AZA-AML-001).

Población pediátrica: En el estudio AZA-JMML-001, 28 pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 18 años de edad) recibieron tratamiento con azacitidina para SMD (n = 10) o leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (n = 18).

Los 28 pacientes experimentaron, al menos, 1 acontecimiento adverso y 17 (60,7%) experimentaron, al menos, 1 acontecimiento relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia en la población pediátrica global fueron pirexia, acontecimientos hematológicos, incluyendo anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, y acontecimientos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento y vómitos.

Tres (3) sujetos experimentaron un acontecimiento con el tratamiento que llevaron a la suspensión del tratamiento con el fármaco (pirexia, progresión de la enfermedad y dolor abdominal). En el estudio AZA-AML-004, 7 pacientes pediátricos (de 2 a 12 años de edad) recibieron tratamiento con azacitidina para la LMA en recaída molecular tras una primera remisión [RC1]. Los 7 pacientes experimentaron, al menos, 1 acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento. Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT). Dos pacientes experimentaron un acontecimiento relacionado con el tratamiento que provocó la interrupción de la dosis (neutropenia febril, neutropenia).

No se identificó ningún indicio de seguridad nuevo en el número limitado de pacientes pediátricos tratados con azacitidina durante el transcurso del estudio clínico. El perfil global de seguridad fue compatible con el de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.mspsbs.gov.py> Click en: "Reporte de

Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento.

Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@mspsbs.gov.py

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Toxicidad hematológica

El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los 2 primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero por lo menos, antes de cada ciclo de tratamiento. Después de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, la dosis para los ciclos posteriores debe reducirse o su administración debe retrasarse según sean el recuento nadir y la respuesta hematológica. Se debe advertir a los pacientes que comuniquen inmediatamente episodios febriles. Se aconseja a los pacientes y a los médicos que estén atentos a la presencia de signos y síntomas de hemorragia.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Se han notificado casos de coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con azacitidina en los pacientes con una carga tumoral amplia debido a enfermedad metastásica, especialmente en los pacientes con niveles de albúmina sérica inicial < 30 g/l. Azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados.

Insuficiencia renal

En los pacientes tratados con azacitidina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se han notificado anomalías renales que variaron entre un aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal y muerte. Además, 5 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etopósido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (potasio sérico < 3 mmol/l). Si se producen disminuciones inexplícadas del bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) o aumentos de la creatinina sérica o del NUS, la dosis debe disminuirse o la administración debe retrasarse.

Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico.

Aunque no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre los sujetos con la función renal normal en comparación con los que presentaban insuficiencia renal, se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón.

Análisis de laboratorio

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento, deben realizarse pruebas de función hepática y determinarse la creatinina sérica y el bicarbonato sérico. Deben efectuarse recuentos sanguíneos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para vigilar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

Cardiopatía y enfermedad pulmonar

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos de los estudios pivotaes de registro (AZA PH GL.2003 CL.001 y AZA-AML-001); 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 cardíacos 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.

-Advertencias sobre excipientes:

Manitol: Este producto contiene manitol como excipiente. La administración de dosis elevadas de manitol, pueden producir reacciones de hipersensibilidad, trastornos renales, y convulsiones

Uso durante el embarazo y la lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, azacitidina no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario. Las ventajas del tratamiento deben sopesarse frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto.

Lactancia

Se desconoce si azacitidina/metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a las posibles reacciones adversas graves en el niño lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con azacitidina.

Fertilidad

No hay información acerca del efecto de azacitidina sobre la fertilidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fertilidad masculina. Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

RESTRICCIONES DE USO: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, anemia, neutropenia, trombocitopenia, enfermedad cardiovascular y pulmonar.

INTERACCIONES: A partir de la información obtenida in vitro, aparentemente, el metabolismo de azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutation transferasas (GST); por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes in vivo se consideran improbables.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son

improbables.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con azacitidina.

SOBREDOSIS: Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los estudios clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi el cuádruple de la dosis inicial recomendada. En caso de sobredosis, se deben vigilar en el paciente los recuentos sanguíneos adecuados y debe recibir el tratamiento de apoyo que sea necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

En caso de sobredosis concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y T. Mongelós, Tel.: (595-21) 220 418, Asunción - Paraguay.

PRESENTACION: Caja conteniendo frasco vial con polvo liofilizado para solución inyectable.

Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C)

Mantener fuera del alcance de los niños.



BIOETICOS

Fabricado por: **Laboratorio Kemex S.A.** Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Para: **Everex Argentina S.A.** García de Cossio 6160, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Importado por: **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.**

División Bioéticos - Attilio Galfre N° 151 y Calle 1

San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837

Acondicionador Secundario: **Bax Pharma S.A.**

Calle N°1 esq. Avda. Pastora Céspedes y S. Antonio

San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595 21) 520 636.

Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.