

AZACITIDINA

Liofilizado para suspensión inyectable 100 mg

Uso intravenoso – subcutáneo

<p>FÓRMULA Y COMPOSICIÓN:</p>
<p>Cada frasco-ampolla contiene:</p>
<p>Azacitidina100 mg.</p>
<p>Excipientes c.s.:</p>
<p>Manitol.....100 mg.</p>
<p>ACCIÓN TERAPÉUTICA:</p>
<p>Agente Antineoplásico. Antimetabolitos análogos de pirimidinas.</p>
<p>Código ATC: L01BC07</p>
<p>INDICACIONES:</p>

Azacitidina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen de:

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4. Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMA que no estan aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas con >30% de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Azacitidina es un nucleósido pirimidínico análogo de la citidina. Se cree que Azacitidina ejerce sus efectos antineoplásicos al provocar una hipometilación del ADN y una citotoxicidad directa sobre las células hematopoyéticas anómalas presentes en la médula ósea.

La concentración de azacitidina requerida para la inhibición máxima de la metilación del ADN in vitro no provoca supresión significativa de la síntesis del ADN. La hipometilación puede restaurar la función de los genes que son esenciales para la diferenciación y proliferación. Los efectos citotóxicos de la azacitidina provocan la muerte de las células de división rápida, incluyendo a las células cancerosas que no responden a los mecanismos normales de control de la proliferación. Las células que están en situación no proliferativa, son relativamente insensibles a la azacitidina.

FARMACOCINÉTICA:

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m² administradas por vías subcutánea e intravenosa:

Absorción:

La azacitidina se absorbió rápidamente después de la administración por vía subcutánea; se produjeron concentraciones plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ± 403 ng/ml a las 0,5 horas, después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad relativa de la azacitidina después de la administración por vía subcutánea en relación con la intravenosa fue de aproximadamente el 89%, basado en el área bajo la curva (ABC).

Distribución:

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de 76 ± 26 l.

Metabolismo:

El metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST).

El metabolismo de la azacitidina es mediante hidrólisis espontánea y por desaminación mediada por la citidina deaminasa.

Excreción:

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t½) 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 la azacitidina y/o de sus metabolitos.

Poblaciones especiales:

No se han estudiado los efectos de la disfunción hepática o renal, sexo, edad o raza sobre la farmacocinética de la azacitidina (Ver Contraindicaciones, Precauciones y Posología y forma de administración).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con azacitidina debe iniciarse y ser monitoreado por un médico experimentado en el uso y administración de agentes antineoplásicos.

Primer ciclo de tratamiento:

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 por día, administrados por vía subcutánea o intravenosa, durante 7 días con un periodo de descanso de 21 días (ciclo de 28 días). Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Ciclos de tratamiento subsiguientes:

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. Se recomienda que los pacientes reciban como mínimo 6 ciclos de tratamiento. Sin embargo, las respuestas completas o parciales pueden requerir ciclos adicionales de tratamiento. El tratamiento se puede continuar siempre que el paciente se siga beneficiando.

Deberán monitorearse la respuesta hematológica y la toxicidad renal del paciente (Ver precauciones), y si es necesario retrasar o reducir la dosis según se describe a continuación.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta los valores hematológicos de laboratorio:

Análisis de laboratorio

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

Ajuste de la dosis debido a toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado (nadir/en un ciclo determinado, si el recuento de plaquetas es <50,0 × 10⁹/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≤1 × 10⁹/l. La recuperación se define como un aumento de la/s línea/s celular/es en las que se observó una toxicidad hematológica, como mínimo, igual a la mitad de la diferencia absoluta 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 y 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.

Recuentos nadir del ciclo		% de dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanzaen un plazo de 14 días (%)
RANs (x10 ⁹ /l)	Plaquetas (x10 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 >60%, no debe efectuarse un ajuste de la dosis. Si la celularidad de la médula ósea es ≤ 50%, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Cellularidad 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 ≥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. 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. 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.

Ajuste de la dosis teniendo en cuenta la función renal y los electrolitos séricos:

En caso de reducciones inexplicadas en los niveles de bicarbonato sérico a valores inferiores a 20 mEq/l, deberá reducirse la dosis un 50% en el ciclo siguiente. Del mismo modo, si se producen aumentos inexplicados en el nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica, deberá postergarse el ciclo siguiente hasta alcanzar la normalización de los valores o los valores basales, y deberá reducirse la dosis el 50% en el siguiente ciclo de tratamiento (Ver Precauciones).

Administración en pacientes en edad avanzada:

Se sabe que la azacitidina y sus metabolitos se excretan en gran medida por los riñones y el riesgo de que se produzcan de toxicidad en respuesta a este fármaco puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de presentar una reducción de la función renal, deberá seleccionarse la dosis con cuidado, y será útil realizar monitoreos de la función renal en dichos pacientes (Ver Precauciones).

Preparación para administración subcutánea:

AZACITIDINA se debe reconstituir en condiciones asépticas con 4 ml de agua para inyectables estéril. El diluyente se debe inyectar lentamente en el interior del vial. Agitar o girar vigorosamente el vial hasta alcanzar una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. La suspensión resultante contendrá 25 mg/ml de azacitidina.

Preparación para la administración subcutánea inmediata:

Las dosis mayores de 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se puede mantener a temperatura ambiente hasta 1 hora, pero se debe administrar en un plazo máximo de 1 hora tras la reconstitución.

Preparación para la administración subcutánea diferida:

El producto reconstituido se puede dejar en el vial o traspasarse a una jeringa. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas. El producto se debe refrigerar inmediatamente y puede permanecer en condiciones de refrigeración (2 °C – 8 °C), durante un máximo de 8 horas. Una vez extraído el producto del refrigerador, la temperatura de la suspensión se debe equilibrar con la temperatura ambiente durante un máximo de 30 minutos antes de la administración.

Administración subcutánea:

Para lograr una suspensión homogénea, el contenido de la jeringa se deberá re-suspender inmediatamente antes de la administración. Para re-suspender, hacer girar energicamente la jeringa entre la palma de las manos hasta lograr una suspensión uniforme de aspecto turbio. La suspensión de Azacitidina 100 mg se administra por vía subcutánea. Las dosis mayores a 4 ml se deben dividir en partes iguales entre dos jeringas, cuyo contenido se debe inyectar en dos lugares separados. Deben alternarse los puntos de inyección (muslo, abdomen o parte superior del brazo). Las nuevas inyecciones se deben administrar a una distancia mínima de 2,5 cm con respecto a un lugar de inyección previa, y nunca en zonas irritadas, enrojecidas, duras o con hematomas.

Estabilidad de la suspensión:

Una vez reconstituida para administración subcutánea, AZACITIDINA se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25 °C ó hasta un máximo de 8 horas a temperaturas comprendidas entre 2 °C y 8 °C (refrigerador).

Preparación para administración intravenosa:

Reconstituir el número de viales de AZACITIDINA para alcanzar la dosis deseada.

Reconstituir cada vial con 10 ml de agua estéril para inyección. Agitar el vial hasta que todos los sólidos se disuelvan. La solución resultante tendrá una concentración de azacitidina de 10 mg/ml. La solución debe ser límpida. El fármaco parenteral debe ser inspeccionado visualmente previamente a la administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Extraer la cantidad requerida de solución de AZACITIDINA para administrar la dosis deseada e inyectarla en una bolsa de infusión de 50-100 ml de cloruro de sodio 0,9% para inyección o Ringer lactato para inyección.

Incompatibilidad de la solución intravenosa:

AZACITIDINA es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespán, o soluciones que contengan bicarbono. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar la tasa de degradación de AZACITIDINA y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa:

AZACITIDINA en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un periodo de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

Estabilidad de la solución:

AZACITIDINA reconstituido para administración intravenosa puede conservarse a 25 °C pero la administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

CONTRAINDICACIONES:

- Azacitidina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la azacitidina o al manitol.
- Está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Precauciones)
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Embarazo: Efectos teratogénicos: embarazo categoría D

Azacitidina puede causar daños fatales si se administra a una mujer embarazada. La azacitidina provocó efectos teratogénicos en animales. Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad para procrear que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Azacitidina. Si se usa éste fármaco durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras lo recibe, se le debe informar sobre el potencial riesgo para el feto.

Las parejas de los pacientes varones que reciben AZACITIDINA no deben quedar embarazadas.

Administración en varones:

Se debe advertir a los hombres, que no engendren niños mientras estén recibiendo tratamiento con Azacitidina y durante los tres meses posteriores a la interrupción del mismo. Use un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento con AZACITIDINA.

Anemia, neutropenia y trombocitopenia:

El tratamiento con Azacitidina está asociado con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Se deberán realizar hemogramas completos según sea necesario para monitorear la respuesta y toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. Luego de la administración de la dosis recomendada para el primer ciclo, deberá reducirse o postergarse la dosis de los ciclos subsiguientes teniendo en cuenta la respuesta hematológica o los valores nadir (los valores más bajos) obtenidos de acuerdo a lo descrito en Posología y forma de administración.

Insuficiencia hepática grave preexistente:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Azacitidina en pacientes con SMD y deterioro de la función renal o hepática.

Azacitidina es potencialmente hepatotóxica en pacientes con insuficiencia hepática grave pre-existente, por lo que deberá tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas. Durante el tratamiento con azacitidina, se han comunicado casos raros de coma hepático progresivo y muerte en pacientes con masa tumoral extensa por metástasis, especialmente en pacientes con albúmina basal <30 g/l.

La azacitidina está contraindicada en pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (Ver Contraindicaciones).

Toxicidad renal:

Pacientes con daño renal deben ser monitoreados estrechamente ya que la azacitidina y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal. Se han comunicado casos raros de alteraciones renales, que variaban desde una elevación de las concentraciones séricas de creatinina hasta insuficiencia renal y muerte, en pacientes tratados con azacitidina intravenosa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para enfermedades distintas a los SMD.

Enfermedad pulmonar y cardíaca:

De acuerdo a datos recientes de estudios clínicos, pacientes con historial de enfermedad cardíaca y pulmonar mostraron un aumento significativo en la incidencia de eventos cardíacos con la administración de azacitidina. Por lo que se recomienda precaución y una evaluación cardiovascular cuidadosa durante la administración de Azacitidina.

Interacción con otros medicamentos:

El metabolismo de la azacitidina no está mediado por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), sulfotransferasas (SULT) y glutatión transferasas (GST), por lo tanto, las interacciones relacionadas con estas enzimas metabolizantes *in vivo* se consideran improbables. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con la azacitidina.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que pueden sufrir reacciones adversas, como fatiga, durante el tratamiento. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones hematológicas, incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 ó 4), reacciones gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (generalmente de grado 1 ó 2).

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina (de acuerdo a estudios clínicos publicados e información de postcomercialización). Las frecuencias se definen como: Muy Común (≥1/10); Común (≥ 1/100 a < 1/10); Poco Común (≥1/1.000 a <1/100); Raras (≥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 común	Común	Poco común	Raro	Desconocida
Infecciones e Infestaciones	Neumonía*, nasofaringitis.	Sepsis neutropénica*, sepsis*, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, celulitis, diverticulitis, infección oral por hongos e infección en la piel.			Fascitis necrosante.
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, disminución del apetito.	Deshidratación.		Síndrome de lisis tumoral.	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio.	Estado de confusión, ansiedad.			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea.	Hemorragia intracraneal*, letargo, somnolencia y síncope.			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival.			
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma, hipotensión ortostática.			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis.	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo, efusión pleural.			Enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, 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, urticaria.	Dermatosis neutrofilica febril aguda, Piodermia gangrenosa.		

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artalgia, dolor músculo esquelético.	Mialgia, espasmos musculares.			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica.	Acidosis tubular renal.		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, pirexia*, dolor de pecho, eritema y/o dolor en el sitio de inyección, astenia.	Sitio de inyección: contusión, hematoma, dureza, rash, prurito, inflamación, decoloración. Nódulo y hemorragia. Malestar.			Necrosis en el sitio de inyección.

*=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. Las mayorías de las reacciones adversas hematológicas se controlan 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 (por 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 de riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica y neumonía, algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un anti infeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (por ej. G-CSF) para la neutropenia.

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

Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (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. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos del 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, corticosteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Reacciones adversas gastrointestinales: Las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia, relacionadas con el tratamiento con azacitidina, incluyen estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos.

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.

Trastornos cardíacos: Se han reportado reacciones adversas con fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardiorrespiratorio y miocardiopatía congestiva.

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN:

AZACITIDINA 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.

SOBREDOSIS:

Solo se informó un caso de sobredosificación con Azacitidina durante los estudios clínicos.

Un paciente presentó diarrea, náuseas y vómitos luego de una dosis única intravenosa de aproximadamente 290 mg/m², casi cuatro veces la dosis recomendada. Los episodios no dejaron secuelas y se administró la dosis adecuada al día siguiente.

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado con hemogramas adecuados y debe recibir tratamiento soporte según sea necesario. No se conoce un antídoto específico para sobre dosificación con Azacitidina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de la localidad.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar y almacenar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

VIDA ÚTIL:

Del producto en su envase: 24 meses almacenado a no más de 30 °C.

Del producto reconstituido con agua para inyectables: 1 hora almacenado a 25 °C, estabilidad física y química, cuando la reconstitución se ha hecho bajo condiciones asépticas, validadas y controladas. 8 horas almacenado entre 2 °C-8 °C estabilidad física y química, cuando la reconstitución se ha hecho bajo condiciones asépticas, validadas y controladas.

Recomendaciones al paciente:

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico"

MANTEGER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

1008319

Emisión: 11/22

Importado por : VIVUNT PHARMA CHILE LIMITADA.

Santa Lucía 330, piso 2°, Santiago, Chile.

Distribuido por: Laboratorio Pharma Isa Ltda.,

Colo Colo 263, Quilicura, Santiago, Chile.

Venta bajo receta médica

Reg. ISP N° F-26.269/21

Mayor información en www.ispch.cl