

PROSCPECTO

AZZA®

AZACITIDINA 100 MG

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Administración: Subcutánea e intravenosa.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Azacitidina 100 mg y manitol 100 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BC07.

INDICACIONES

Azacitidina está indicado para:

- 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 Mielóide 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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 absoluta 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, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 47 L/h.

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 desaminasa.

Excreción

La Azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación (t_{1/2}) media de 41 ± 8 minutos, después de la administración por vía subcutánea. No se produce acumulación de Azacitidina tras la administración subcutánea. La biodisponibilidad absoluta 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).

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", "Advertencias y precauciones" y "Posología y forma de administración").

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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, seguido de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). Los pacientes deberán recibir medicación previa para prevenir náuseas y vómitos.

Se recomienda que los pacientes reciban como mínimo 6 ciclos de tratamiento.

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, como se explica más adelante.

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 disminuye a menos de 50,0 x 10⁹/L o el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) disminuye a menos de 1 x 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 entre el nadir y el recuento inicial, más el recuento nadir; es decir, recuento sanguíneo en la recuperación ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial — recuento nadir]).

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos > 3,0 x 10⁹/L y RAN > 1,5 x 10⁹/L, y recuento plaquetario > 75,0 x 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		% de dosis en el ciclo siguiente	
Recuento absoluto de neutrófilos (x10 ⁹ /L)	Plaquetas (x10 ⁹ /L)		
≤ 1,0	≤ 50,0		50%
> 1,0	> 50,0		100%

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

Después del tratamiento con Azacitidina, según estudios publicados, si la disminución del recuento leucocitario del RAN o del recuento plaquetario con respecto al recuento antes del tratamiento es inferior al 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 es ≤ 50%, el tratamiento debe retrasarse y la dosis debe disminuirse, según la siguiente tabla:

Celularidad medular	% de dosis en el próximo ciclo si no se logra recuperación dentro de los 14 días	
	Recuperación ≤ 21 días	Recuperación > 21 días
15 – 50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Ciclos de tratamiento subsiguientes

Los ciclos deben repetirse cada 4 semanas. La dosis puede ser aumentada a 100 mg/m² si no se observan efectos beneficiosos luego de dos ciclos de tratamiento y si no se produjeron otros signos de toxicidad distintos que náuseas y vómitos. Se recomienda que los pacientes sean tratados por lo menos durante 6 ciclos de terapia. 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 o hasta progresión de la enfermedad.

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 "Advertencias y 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 produzca 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 "Advertencias y precauciones").

Preparación de AZZA®

AZZA® es una droga citotóxica, tal como en el caso de otros componentes potencialmente tóxicos, se debe tener cuidado cuando se manipula y preparan las suspensiones. Si AZZA® reconstituido entra en contacto con la piel, inmediatamente lavar muy bien con agua y jabón. Si entra en contacto con membranas mucosas, enjuagar muy bien con agua. El vial de AZZA® es de uso único y no contiene ningún conservante. Las porciones sin usar de cada vial deben descartarse de manera apropiada. No se debe guardar ninguna porción sin usar para administrar más tarde.

Preparación para administración subcutánea

Azacitidina 100 mg debe reconstituirse de manera aséptica con 4 mL de agua estéril para inyecciones. Se debe inyectar el diluyente lentamente en el vial. Sacudir o hacer rodar el vial vigorosamente hasta que se logre una suspensión uniforme. La suspensión será turbia. La suspensión resultante contendrá Azacitidina 25 mg/mL. No filtrar la suspensión después de la reconstitución. Esto puede eliminar la sustancia activa.

Preparación para 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 energícamente 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.

La suspensión no se debe filtrar luego de su reconstitución.

Estabilidad de la suspensión

Una vez reconstituida para administración subcutánea, Azacitidina 100 mg se puede conservar durante un máximo de 1 hora a 25°C o 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 100 mg 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 Azacitadina 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 100 mg 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 100 mg es incompatible con soluciones de Dextrosa al 5%, Hespán, o soluciones que contengan bicarbonato. Estas soluciones tienen el potencial de incrementar la tasa de degradación de Azacitidina 100 mg y por lo tanto deben evitarse.

Administración intravenosa

Azacitidina 100 mg en solución se administra por vía intravenosa. Administrar la dosis total en un período de 10 a 40 minutos. La administración debe completarse dentro de la hora posterior a la reconstitución del vial.

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.

CONTRAINDICACIONES

Azacitidina está contraindicada en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Azacitidina o al manitol.
- Pacientes con tumores hepáticos malignos en estadio avanzado (ver "Advertencias y precauciones").
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de sustitución

No se debe intercambiar Azacitidina solución inyectable con Azacitidina oral. Debido a las diferencias en la exposición, las recomendaciones de dosis y pautas posológicas para la Azacitidina oral son diferentes a las de la Azacitidina inyectable. Se recomienda que los profesionales sanitarios verifiquen el nombre del medicamento, la dosis y la vía de administración.

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 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, cinco pacientes con Leucemia Mielóide 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 hipotasemia (potasio sérico < 3 mmol/L). Si se producen disminuciones inexplicadas 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.

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 corticoides 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.

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.

Los efectos inhibitorios o inductores clínicamente significativos de la Azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables.

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica clínica con la Azacitidina

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. Se debe recomendar a los hombres que no engendren un hijo mientras reciben tratamiento y deben utilizar anticonceptivos efectivos durante y hasta al menos 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 o sus 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 fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de Azacitidina sobre la fecundidad masculina. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

Datos preclínicos de seguridad

Azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones 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 linfático, 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 (exencefalalia/encefalocele), anomalías de las extremidades (microemia, pie zambo, sindactilia, oligodactilia) y otras (microftalmia, micrognatia, gastroquisis, 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 prole durante el desarrollo embrionario y posnatal 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descriptas con mayor frecuencia en el tratamiento con Azacitidina fueron reacciones hematológicas, incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente de grado 3 o 4), reacciones gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos (generalmente de grado 1 o 2), o reacciones en el lugar de la inyección (generalmente de grado 1 o 2). Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (COS). Los grupos de frecuencia están definidos de acuerdo a la siguiente clasificación: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($< 1/1.000$) y desconocidas (no se puede establecer frecuencia con los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con Azacitidina

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e Infecciones	Neumonía* (induye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	Sepsis* (induye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (induye las vías respiratorias altas y bronquiales), infección de las vías urinarias, otitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, eritis, herpes simple, infección cutánea			Fascitis necrosante*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inc. quistes y pólipos)					Síndrome de diferenciación**
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, hipocalcemia, pérdida de apetito	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		Derrame pericárdico	Pericarditis		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión*, hipertensión ortostática, sensaciones			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Diseña, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringolaringeo			Enfermedad intersticial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (inc. dolor abdominal superior y molestias abdominales).	Hemorragia gastrointestinal* (inc. hemorragia bucal), hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares		Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo			

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Pelusas, prurito (inc. prurito generalizado), exantema, eritema macular	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, eritema macular	Dermatitis neutrofilia aguda febril, podoma gangrenoso		Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor muscular-esquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Malgia, 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	Prurito*, fatiga, asensia, 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, escabiosis, hemorragia en el lugar del catéter)			Necrosis en el sitio de inyección
Exposiciones complementarias	Disminución de peso				

* Rara vez se han notificado casos mortales.

* Ver "Advertencias y precauciones".

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Reacciones adversas hematológicas: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, asociadas al tratamiento con Azacitidina, fueron hematológicas, que 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 dos primeros ciclos, después de los cuales se producen con menor frecuencia y los pacientes restablecen la función hematológica. Las mayores 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 antiinfeccioso 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 intracranial. 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 esteroideos (AINEs).

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 fascitis necrosante, que en raras ocasiones condujeron a la muerte, en pacientes tratados con Azacitidina en el ámbito poscomercialización. Para el manejo clínico de las reacciones adversas infecciosas (ver "Descripción de algunas de las reacciones adversas - Infecciones").

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 sintómicamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos, antidiarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

Reacciones adversas renales: En pacientes tratados con Azacitidina se notificaron anomalías renales que abarcaron desde la elevación de la creatinina sérica y hematuria hasta acidosis tubular renal, insuficiencia renal y muerte.

Reacciones adversas hepáticas: En pacientes con una gran carga tumoral

por enfermedad metastásica se han notificado aparición de insuficiencia hepática, coma hepático progresivo y muerte durante el tratamiento con Azacitidina (ver "Advertencias y precauciones").

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 (ver "Advertencias y precauciones").

Pacientes de edad avanzada: Se dispone de información limitada sobre la seguridad de Azacitidina en pacientes ≥ 85 años.

SOBREDOSIS

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 sobredosificación con Azacitidina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.
- Hospital Juan A. Fernández (011) 4801-7767/4808-2655.
- Optativamente otros centros de intoxicación.

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.

USO

Frasco ampolla de uso único para administración subcutánea e intravenosa.

PRESENTACIÓN

AZZA® 100 mg - Polvo Liofilizado para inyectable: Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15° C y 30° C y en el envase original para preservarlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.316



Laboratorios IMA S.A.I.C.,
Palpa 2862, C1426GPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Técnica: Alejandro I. Fernandes – MN. N° 12.674.

Fecha de la última revisión: Julio 2025