



AZACITIDINA

Versión: 0

Fecha: 10/08/20

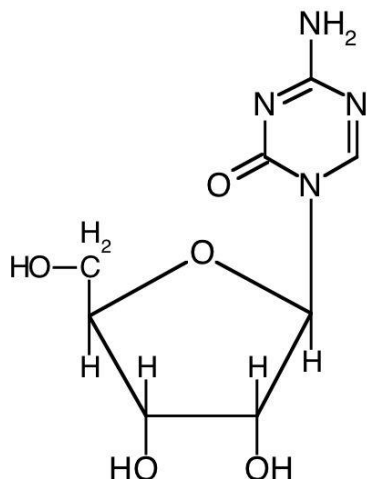
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Azacitidina

Sinonimias: Ladacamicina

Nomenclatura IUPAC: 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-s-triazin-2(1H)-ona

Estructura química:



Familia: Nucleótido de pirimidina análogo a citidina.

MECANISMO DE ACCIÓN:

La azacitidina exhibe actividad antineoplásica mediante hipometilación del ADN y citotoxicidad directa sobre células hematopoyéticas anormales en médula ósea.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Rápida y completa, pico de concentración máximo en 30 min. Biodisponibilidad 89% aproximadamente. **Distribución:** Volumen de distribución de 76 litros (+/-26), no atraviesa barrera hematoencefálica.

Metabolismo: Se metaboliza en hígado generando metabolitos activos e inactivos.

Eliminación:

Hepática: Menos del 1%

Renal (IV): 85%

Renal (SC): 50%

Vida media: 4 horas.

Presentación: Frasco ampolla 100 mg. Polvo liofilizado.

PREPARACIÓN

Reconstitución SC

Solvente	Volumen ml	CC final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD	4	25	SI	NO	Suspensión blanquecina	8 h	HEL
						22 h (reconstituida con agua refrigerada)	HEL

Reconstitución IV

Solvente	Volumen ml	CC final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD	10	10	SI	NO	Suspensión blanquecina	8 h	HEL
						1 h	T.AMB

Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Agitación	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF, Ringer Lactato	1-2	SI	NO	1 h	T.AMB

ADMINISTRACIÓN

Poder emetógeno: Moderado.

Vía de administración: IV y SC. (Si se administra por vía sc, dividir la dosis en dos jeringas para ser administradas en lugares diferentes).

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: No agresivo.

Premedicación /medicación concomitante recomendada: Antieméticos.

Tiempo de infusión:

IV: infundir en 10 a 40 minutos; la infusión debe completarse dentro de la hora de reconstitución del vial.

Orden de infusión según esquemas combinados: N/A.

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y SÍNDROME MIELODISPLÁSICO:

- 75 mg/m²/día por 7 días consecutivos cada 4 semanas como mínimo 4 a 6 ciclos. Puede aumentarse la dosis a 100 mg/m²/día si no se observa mejoría después de 2 ciclos y la única toxicidad son náuseas y vómitos, la respuesta parcial puede requerir ciclos adicionales.
Una alternativa (según las posibilidades del centro oncológico y decisión del médico tratante) es 75 mg/m²/día por 5 días consecutivos (lu a vie), descansar 2 días (sab y dom) y continúa los siguientes 2 días (lu y ma) cada 28 días.
- Pacientes con LMA no aptos para tratamiento convencional (Riesgo desfavorable): 75 mg/m²/día por 7 días, cada 28 días en combinación con venetoclax.

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- CrCl <30 ml / minuto: No es necesario ajustar la dosis en el ciclo 1

Ajuste de dosis por disfunción hepática:

- No es necesario ajustar la dosis

Ajustes por toxicidad:

- Toxicidad renal (elevación de BUN y creatinina sérica): Retrasar el próximo ciclo hasta normalidad y bajar un 50% la dosis de azacitidina.
- Toxicidad hematológica:

Mielosupresión: Para recuento de glóbulos blancos basal (RGB) $\geq 3000/\text{mm}^3$, conteo neutrófilos absoluto (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 75000/\text{mm}^3$:

Recuento de Nadir: ANC <500/mm³ o plaquetas <25000/mm³: Administre el 50% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.

Recuento de nadir: 500 ANC/mm³ a 1500/mm³ o plaquetas 25000 a 50000/mm³: Administre el 67% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.

Recuento de Nadir: ANC > 1500 / mm³ o plaquetas > 50000 / mm³: Administre el 100% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.

RGB <3000 / mm³, ANC <1500 / mm³ o plaquetas <75000 / mm³: ajuste la dosis de la siguiente manera según el nadir y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el nadir, a menos que haya una clara diferenciación en el momento del siguiente ciclo:

- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó 50% a 75% desde el inicio y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el momento del nadir 30% a 60%: Administrar 100% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.
- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó 50% a 75% desde el inicio y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el momento del nadir 15% a 30%: Administre 50% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.
- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó 50% a 75% desde el inicio y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el momento del nadir <15%: Administrar el 33% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.

- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó > 75% desde el inicio y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el nadir del 30% al 60%: Administre el 75% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.
- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó > 75% desde la línea de base y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el momento del nadir 15% a 30%: Administre 50% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.
- Si RGB o nadir de plaquetas disminuyó > 75% desde el inicio y la celularidad de la biopsia de médula ósea en el momento del nadir <15%: administre el 33% de la dosis durante el próximo ciclo de tratamiento.

Nota: Si se produce un nadir definido anteriormente, administre el siguiente ciclo de tratamiento 28 días después del inicio del curso anterior, siempre y cuando los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas sean > 25% superiores al nadir y aumenten. Si no se ve un aumento > 25% por encima del nadir el día 28, vuelva a evaluar los recuentos cada 7 días. Si no se observa un aumento del 25% en el día 42, administre el 50% de los dos programados.

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovascular	Dolor en el pecho (16%)	Fibrilación auricular (<5%), insuficiencia cardíaca (<5%), dolor en la pared torácica (5%), miocardiopatía congestiva (<5%), hipertensión (9%), hipotensión (7%), hipotensión ortostática (<5%), shock séptico (<5%)
Local	Hematomas (5-14%), eritema en sitio de inyección (35-43%), reacción en el sitio de inyección (14-19%), dolor en sitio de inyección (19-23%)	En sitio de inyección: hemorragia (<5%), hematoma (6%), induración (5%), granuloma (5%), infección (<5%), picazón (7%), decoloración de la piel (5%), hinchazón (5%)

Dermatológico	Equimosis (31%), eritema (7 -17%) Prurito (12%), rash cutáneo (10-14%)	Celulitis (<5%) Erupción cutánea pruriginosa (<5%) pioderma gangrenoso (<5%) Erupción cutánea en el sitio de inyección (6%), nódulos cutáneos (5%), esclerosis de la piel (<5%), urticaria (6%), xeroderma (5%)
Gastrointestinal	Dolor abdominal (13%), distensión abdominal (12%), anorexia (21%), constipación (34-50%), diarrea (36%), náuseas (48%), vómitos (27-54%)	Colecistectomía (<5%), colescistitis (<5%) diverticulitis del tracto (<5%), dispepsia (6%), hemorragia gastrointestinal (<5%), hemorragia gingival (10%), heces blandas (6%), melena (<5%), estomatitis (8%)
Hematológico y oncológico	Anemia (51-70%), Neutropenia febril (14-16%) Grado 3/4: 13% Leucopenia (18%) Grado 3/4: 15% Petequias (11-4%) más común en IV, trombocitopenia (66-70%) Grado 3/4: 58%	Agranulocitosis (<5%), insuficiencia de la médula ósea (<5%), hematoma (9%), leucemia cutis (<5%), hemorragia oral (5%), pancitopenia (<5%), hemorragia posprocemimiento (6%), esplenomegalia (<5%)
SNC	Ansiedad (5-13%) mareo (19%), fatiga (24%), dolor de cabeza (22%), insomnio (9-11%), malestar (11%)	Dolor óseo agravado (<5%), hemorragia cerebral (<5%), dolor en el costado (<5%), hemorragia intracraneal (<5%), letargo (7-8%), miastenia (<5%), convulsiones (<5%)
Endocrino y metabólico		Deshidratación (<5%), hipocalemia (6%), más común con la administración IV, pérdida de peso (8%)

Infecciones		Infección bacteriana (<5%), blastomycosis (<5%), absceso de extremidades, sepsis neutropénica (<5%) Sepsis (<5% incluida la sepsis de Klebsiella), bacteriemia estafilocócica (<5%), infección por estafilococos (<5%), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (<5%), toxoplasmosis (<5%)
Oftálmico		Hemorragia subconjuntival (<5%)
Hipersensibilidad		Shock anafiláctico (<5%) Reacción de hipersensibilidad (<5%)
Renal		Síndrome de insuficiencia renal (<5%)
Neuromuscular y esquelético	Artralgia (22%), mialgia (16%)	Dolor de cuello (<5%)
Respiratorio	Disnea (5-29%), nasofaringitis, neumonía, infecciones respiratorias de las vías superiores	Hemoptisis (<5%), infección por klebsiella pneumoniae (<5%), dolor faringolaríngeo (6%), neumonitis (<5%), infiltrados pulmonares (<5%), dificultad respiratoria (<5%), rinitis (6%), faringitis estreptocócica (<5%)
Genitourinario		Absceso del recto y del área perirectal (<5%), hematuria (6%), infección (9%)
Otras	Fiebre (30-52%)	Deterioro de la salud física (<5%)

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00188> Último acceso 03/05/2020.
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 03/05/2020.
3. Cancer drug manual. Disponible en http://www.bccancer.bc.ca/search?k=azacitidine_monograph_1may2014.pdf Último acceso 03/05/2020.
4. Ficha técnica Vidaza® Laboratorio Varifarma Disponible en <http://www.varifarma.com.ar/es/productos/vidaza/> Último acceso 03/05/2020.
5. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=69> Último acceso 03/05/2020.

Versión	Fecha	Descripción	Responsables
0	10/08/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia