

# GUÍA DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

**ASOCIACIÓN NACIONAL  
DE ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA**



**A.N.E.H.**

**ASOCIACIÓN NACIONAL  
DE ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA**



**A.N.E.H.**

GUÍA DE RECONSTITUCIÓN  
Y ADMINISTRACIÓN  
DE AZACITIDINA

# GUÍA DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

# ÍNDICE

<b>1.</b> Precauciones generales	00
<b>2.</b> Presentación	00
<b>3.</b> Indicaciones	00
<b>4.</b> Dosificación	00
<b>5.</b> Duración del tratamiento	00
<b>6.</b> Monitorización	00
6.1. Ajuste de dosis debido a la toxicidad hematológica	
6.2. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal	
6.3. Ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada	
6.4. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática	
6.5. Efectos secundarios	
6.6. Sobredosis	
6.7. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	
<b>7.</b> Reconstitución	00
<b>8.</b> Estabilidad de la suspensión	00
<b>9.</b> Administración	00

## 1. Precauciones generales

5-Azacitidina es un fármaco citotóxico y anti-neoplásico. Se clasifica como un antimetabolito y agente desmetilante. Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario adoptar las precauciones habituales durante su manipulación y administración, tales como el uso de guantes de látex o nitrilo (nunca vinilo) o el uso de sistemas valvulares o de cerrado para evitar posibles daños para la salud.

Si 5-azacitidina reconstituida entra en contacto con la piel, la zona deberá lavarse inmediatamente y a fondo con agua y jabón durante 10-15 minutos (y si hay lesión acudir a un dermatólogo). Si entra en contacto con los ojos, debe lavarse a fondo con agua durante 10-15 min y acudir al oftalmólogo. Siempre que se produzca un derrame o accidente se comunicará a salud laboral.

## 2. Presentación

Se presenta en un vial de vidrio de tipo I, incoloro, de 30 ml, sellado con tapón de cierre elastomérico y precinto de aluminio con botón de plástico de polipropileno.

Tamaño del envase: 1 vial de 100 mg de 5-azacitidina.

Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión contiene 25 mg de 5-azacitidina.

## 3. Indicaciones

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

- Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).

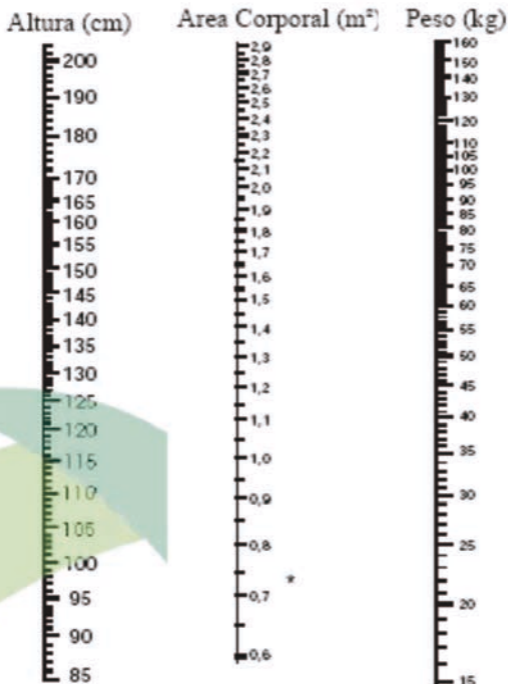
# MINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

- 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 multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## 4. Dosificación

La dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 7 días, inyectada por vía subcutánea, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclos de 28 días), para todos los pacientes, independientemente del hemograma basal y la función renal.

**Cálculo de dosis total:  
basado en la superficie corporal**



$$\text{Dosis total (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Una vez reconstituido, el vial contiene 25 mg de azacitidina/ml (100 mg en 4 ml).

## 5. Duración del tratamiento

**Se recomienda tratar a los pacientes un mínimo de 6 ciclos**, practicando la primera evaluación tras el sexto ciclo. El 87% de los pacientes responden durante los 6 primeros meses (Silverman ASH 2008).

Los pacientes deben continuar el tratamiento mientras exista beneficio clínico o hasta que la enfermedad progrese. Azacitidina es el único fármaco que ha demostrado un incremento en la supervivencia global de este tipo de pacientes, independientemente de haber alcanzado o no una respuesta completa (Silverman, ASH 2008).

## 6. Monitorización

### 6.1. Ajuste de dosis debido a la toxicidad hematológica:

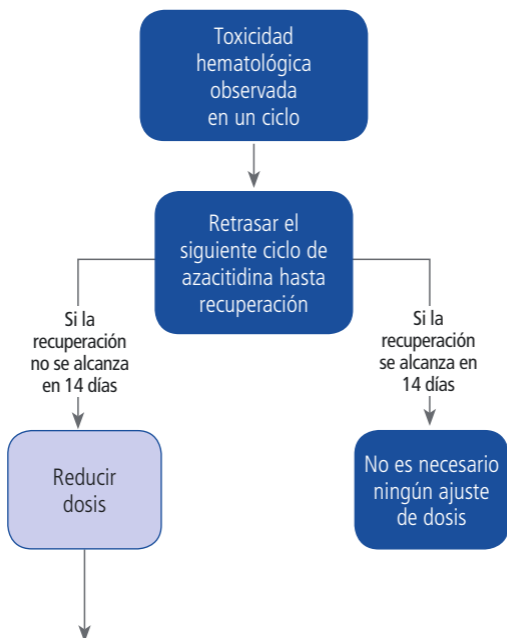
La toxicidad hematológica se define como el recuento sanguíneo más bajo alcanzado en un ciclo determinado (nadir), si el recuento de plaquetas disminuye a menos de  $50,0 \times 10^9/l$  o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) disminuye a menos de  $1 \times 10^9/l$ .

La recuperación se define como un aumento en el recuento 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  $\geq$  recuento nadir +  $(0,5 \times [\text{recuento inicial} - \text{recuento nadir}])$ .



## A. Pacientes con recuentos al inicio del tratamiento:

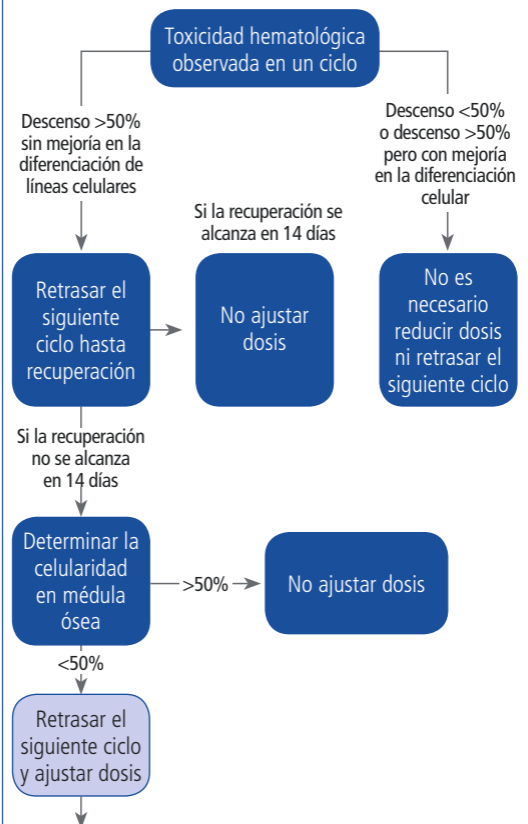
- Leucocitos  $> 3,0 \times 10^9/l$
- Neutrófilos  $> 1,5 \times 10^9/l$
- Plaquetas  $> 75 \times 10^9/l$



Recuento más bajo (nadir) de neutrófilos ( $\times 10^9/l$ )	% dosis en el siguiente curso de tratamiento	y/o	Recuento más bajo (nadir) de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	% dosis en el siguiente curso de tratamiento
$\leq 1,0$	50%		$\leq 50,0$	50%
$> 1$	100%		$> 50,0$	100%

## B. Pacientes con recuentos al inicio del tratamiento:

- Leucocitos  $<3,0 \times 10^9/l$
- Neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$
- Plaquetas  $<75 \times 10^9/l$

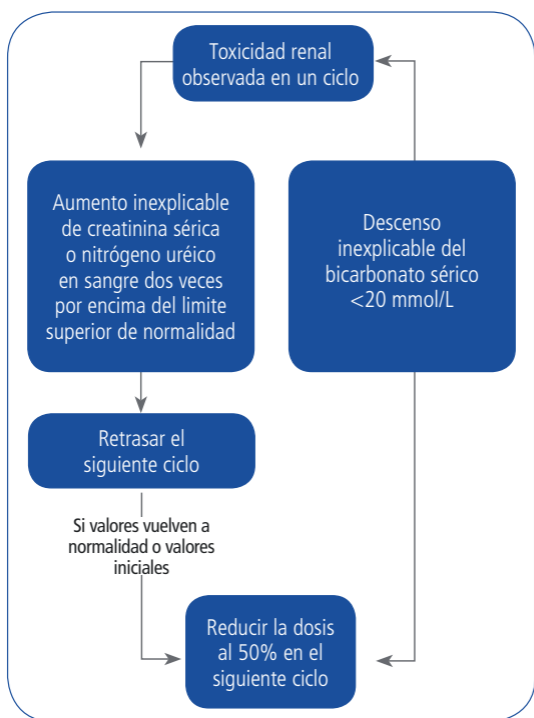


Celularidad de la médula ósea	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación no se alcanza en un plazo de 14 días	
	Recuperación* $\leq 21$ días	Recuperación* $> 21$ días
15-50%	100%	50%
$<15\%$	100%	33%

**Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo deberá volver a ser de 28 días**

## 6.2. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales en pacientes con disminución de la función renal. Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en los pacientes con insuficiencia orgánica grave. Antes del tratamiento inicial, no se recomienda ninguna modificación específica con respecto a la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal (por ejemplo, creatinina sérica inicial o nitrógeno ureico en la sangre [NUS]  $\geq 2$  veces superior al límite superior de la normalidad [LSN] o bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/l).



## 6.3. Ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste específico de dosis en pacientes de edad avanzada.

## 6.4. Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

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.

## 6.5. Efectos secundarios

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron las hematológicas (71,4%), incluyendo trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (generalmente grados 3 ó 4); digestivas (60,6%), incluyendo náuseas y vómitos (generalmente grados 1 ó 2), o reacciones en el lugar de la inyección (77,1%; generalmente grados 1 ó 2).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥1/100 – < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 – 1/100
Infecciones e infestaciones	Neumonía, nasofaringitis	Sepsis neutropénica, infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple	
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	Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Estado de confusión, ansiedad, insomnio	

# MINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100 - < 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000 - 1/100$
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal, letargo	
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, hematoma	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, 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	En el lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia. Malestar	
Exploraciones complementarias		Disminución del peso	

## 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. 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., GCSF) 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 neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%). Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. ej., GCSF) para la neutropenia.

## Hemorragias

Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva (0,8%) y hemorragia intracraneal (0,5%). 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. En el ensayo fundamental, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión temporal o permanente del tratamiento con azacitidina, ni a la disminución de la dosis de azacitidina. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en los dos primeros ciclos de 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, corticoesteroides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

## **Reacciones en el lugar de inyección**

Independientemente de su aspecto (desde un hematoma pequeño hasta una roncha roja grande y sensible), suelen desaparecer al poco tiempo.

Si el paciente desarrolla molestias o enrojecimiento en el lugar de inyección, se puede aplicar una compresa fría o templada en sesiones de 15 minutos cada una (según la tolerancia a la temperatura del paciente) para ayudar a reducir los síntomas.

**IMPORTANTE:** No utilice compresas calientes, ya que éstas pueden agravar los síntomas o provocar ampollas en la piel del lugar de inyección.

**IMPORTANTE:** No aplique hielo en el lugar de inyección, ya que puede afectar la absorción de azacitidina.

### 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, anti-diarreicos para la diarrea, y laxantes y/o ablandadores de las heces para el estreñimiento.

### 6.6. Sobredosis

Se notificó un caso de sobredosis con azacitidina durante los ensayos clínicos. Un paciente sufrió diarrea, náuseas y vómitos después de recibir una dosis única por vía intravenosa de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, 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.

### 6.7. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aparentemente, 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.

Las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina se estudiaron después de dosis únicas de 75 mg/m<sup>2</sup> 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  $750 \pm 403$  ng/ml a las 0,5 horas (el primer punto de extracción de muestras) 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 (AUC).

## Distribución

Después de la administración por vía intravenosa, el volumen medio de distribución fue de  $76 \pm 26$  l, y el aclaramiento sistémico fue de  $147 \pm 47$  l/h.

## Metabolismo

A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, 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. En fracciones S9 del hígado humano, la formación de metabolitos fue independiente del NADPH, lo que implica que cualquier metabolismo sería catalizado por enzimas citosólicas. Estudios *in vitro* de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indican que, a concentraciones de 1,0 a 100  $\mu\text{M}$  (es decir, hasta concentraciones aproximadamente 30 veces más altas que las que se alcanzan clínicamente), la azacitidina no induce las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 ó 3A5. En un estudio para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100  $\mu\text{M}$ , no se pudieron determinar los valores de CI50; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables. No se ha estudiado la posibilidad de inhibir el CYP2B6 o el 2C8.

### **Excreción**

La azacitidina se aclara rápidamente del plasma, con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) media de  $41 \pm 8$  minutos, después de la administración por vía subcutánea. La excreción urinaria es la principal ruta de eliminación de la azacitidina y/o de sus metabolitos. Después de la administración por vías intravenosa y subcutánea de  $^{14}\text{C}$ azacitidina, del 50 al 85% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina, mientras que  $< 1\%$  se recuperó en las heces.

## **7. Reconstitución**

Azacitidina debe reconstituirse en condiciones asépticas en cabina vertical clase II TIPO

# MINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

B (30% de aire circulante y 90% de aire al exterior) con 4 ml de agua para inyección.

Para la reconstitución necesita:

- Vial(es) de azacitidina
- Vial(es) de agua para inyección (disolvente)
- Guantes de látex o nitrilo
- Mascarilla
- Gafas protectoras por posibles salpicaduras
- Toallitas humedecidas en alcohol
- Jeringas de 5 ml
- Se recomienda el uso de sistemas valvulares o de cerrado.

## Reconstitución

1. Llenar una jeringa con 4 ml de agua para inyección (disolvente)
2. Inyectar 4ml de disolvente en el vial de azacitidina muy lentamente. Dirigir la aguja hacia una de las paredes del vial.
3. Quitar la aguja y jeringa del vial.
4. Agitar vigorosamente el vial hasta obtener una suspensión turbia



**Suspensión**



**Solución**

## Tras la reconstitución, cada ml contiene 25 mg de 5-azacitidina

5. Limpiar bien el tapón del vial e insertar una nueva jeringa+aguja
6. Invertir el vial, asegurándose de que la aguja queda por debajo del nivel de la suspensión.
7. Retirar la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire si lo hubiera en el interior de la aguja
8. Extraer del vial la jeringa con la aguja y desechar la aguja.

Para dosis superiores a 4 ml (100 mg) la dosis debe dividirse equitativamente en dos jeringas (Ej. Para una dosis de 150 mg (6ml) se utilizarán dos jeringas con 3 ml cada una).

## 8. Estabilidad de la suspensión

- El producto reconstituido puede mantenerse en el vial o dentro de la jeringa
- El producto puede mantenerse a temperatura ambiente durante un máximo de 45 minutos
- El producto puede mantenerse refrigerado (2-8°C) un máximo de 8 horas
- Si se mantiene refrigerado, debe permitirse que la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20-25°C un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración.
- Deseche la suspensión si contiene partículas grandes o aglomerados.

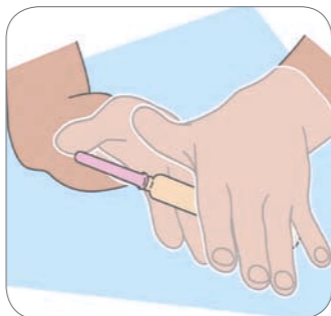
## 8. Administración

1. Si se mantiene refrigerado, la temperatura de la suspensión debe equilibrarse con la

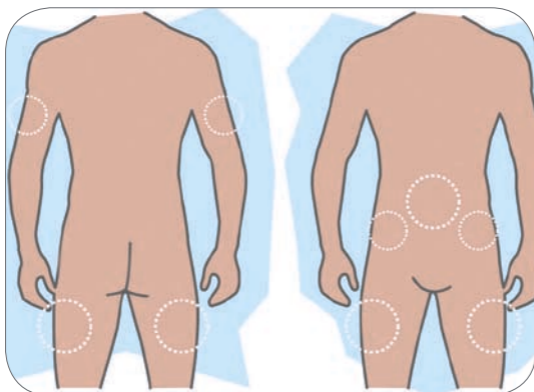
## MINISTRACIÓN DE AZACITIDINA

temperatura ambiente durante unos 30 minutos antes de su administración

2. El contenido de la jeringa debe re-suspenderse inmediatamente antes de su administración. Para ello se rodará la jeringa vigorosamente entre las palmas de las manos



3. 5-azacitidina debe administrarse por vía subcutánea.
4. Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.
5. Los lugares de inyección deben someterse a rotación. Las nuevas inyecciones deben administrarse como mínimo a 2,5 cm de distancia del lugar anterior y nunca en zonas sensibles, con equimosis, enrojecidas o endurecidas.

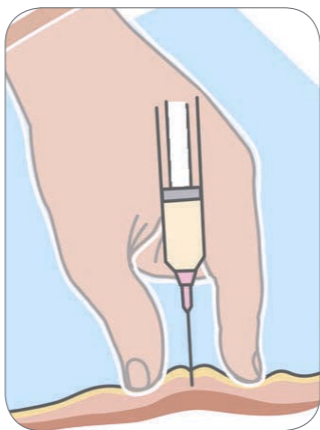


## Técnica recomendada de inyección

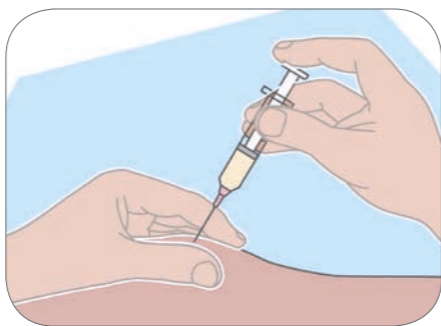
1. Ajustar a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables.

**MUY IMPORTANTE:** La aguja no deberá purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección

2. Limpiar la zona de inyección con solución antimicrobiana.
3. Dejar que la piel se seque completamente, para ayudar a disminuir las molestias al inyectar el medicamento.
4. Utilizar el pulgar e índice para pellizcar, sin presionar, un pliegue de piel y tejido adiposo en el lugar donde se va a realizar la inyección. El pliegue producido al pellizcar la piel de la manera descrita ayudará a que el medicamento se inyecte en el tejido subcutáneo y no en el músculo.



5. Aspirar una pequeña cantidad de aire (0,2 cc) a la jeringa para ayudar a que la última cantidad del medicamento entre en el tejido. Esto puede ayudar a reducir la contaminación de las capas externas de la piel durante la administración, disminuyendo la posibilidad de irritación en el lugar de inyección.



6. Insertar la aguja con un ángulo de 45-90°C, dependiendo de la cantidad de tejido graso y nivel de elasticidad de la piel. Mientras sigue sujetando el pliegue de piel, aspire tirando ligeramente del émbolo. Si no aparece sangre, administre la inyección. La aparición de sangre indica que la aguja ha entrado en un vaso sanguíneo. Si aparece sangre, retire la aguja, y busque un nuevo sitio para inyectar.
7. Inyectar lentamente la suspensión, durante aproximadamente 1 minuto.
8. No aplicar hielo ni antes ni después de la administración ya que afecta a la absorción.
9. Cambie la aguja en cada inyección.

