



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

## **USO CLÍNICO**

Tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen (**A**):

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

**En niños:** tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda refractaria (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

Administración subcutánea. Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados:

- 250 mg/m<sup>2</sup> los días 4 y 5 cada 4 semanas, o
- 300 mg/m<sup>2</sup> los días 4 y 5 cada 4 semanas.

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.

**Preparación:** el vial se reconstituye con 4 ml de agua para inyección, para conseguir una concentración de 25 mg/ml.

**Administración:** SC, sin filtro. Si se saca del frigorífico, atemperar durante 30 minutos. Dosis >4 ml, administrar en dos.

**Insuficiencia renal:** si los niveles de bicarbonato sérico son  $<20$  mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50% en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos de la creatinina sérica o del NUS (nitrógeno ureico en sangre) a  $\geq 2$  veces superiores a los valores iniciales y superiores al 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 hay datos.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la azacitidina o al manitol. Tumores hepáticos malignos avanzados.

## **PRECAUCIONES**

- El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos. Deben efectuarse recuentos sanguíneos por lo menos antes de cada ciclo de tratamiento.
- 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. Disminuir o retrasar la dosis si disminuye el bicarbonato sérico ( $<20$  mmol/l) de forma inesperada o aumenta la creatinina.
- No se ha establecido seguridad ni eficacia en pacientes con cardiopatía o enfermedad pulmonar.
- Pacientes que desarrollen fascitis necrosante.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Contiene manitol como excipiente.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

No existen datos específicos en niños. A continuación se describen las reacciones adversas frecuentes (1-10%) y muy frecuentes ( $>10\%$ ). Consultar ficha técnica para una información más detallada.

**Muy frecuentes:** edema, dolor torácico, palidez, fiebre, fatiga, cefalea, mareos, ansiedad, depresión, insomnio, dolor, eritema, *rash*, prurito, hipopotasemia, hipocalcemia, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, anorexia, anemia, leucopenia, trombopenia, sudoración, debilidad, artralgias, mialgias, dolor espalda, tos, disnea, neumonía, faringitis.

**Frecuentes:** hipertensión, hipotensión, taquicardia, síncope, letargia, hipoestesia, celulitis, nódulos, estomatitis, dispepsia, hemorroides, disfagia, disuria, úlceras linguales, infecciones urinarias, hematuria, calambres, reacciones locales, rinorrea, sibilancias, derrame pleural, rinitis, congestión nasal, atelectasia, adenopatías, infecciones por herpes.

En caso de sobredosis, se deben vigilar los recuentos sanguíneos adecuados y debe proporcionarse un tratamiento de soporte necesario. No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis de azacitidina.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Se debe evitar la administración concomitante con vivos, BCG, belimumab, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).
- Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con vacunas de virus atenuados, denosumab o trastuzumab.
- Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con leflunomida o roflumilast.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** manitol (E 421).

**Conservación:** no requiere condiciones especiales de conservación.

**Periodo de validez:** el vial de Vidaza® reconstituido con agua para inyectables no refrigerada es estable un máximo de 45 minutos a temperatura ambiente o 8 horas entre 2-8 °C y un máximo de 22 horas entre 2-8 °C si la reconstitución se realiza con agua para inyectables refrigerada. Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica de Vidaza®. Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 20/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: [www.thomsonhc.com/home/dispatch](http://www.thomsonhc.com/home/dispatch)
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 11.ª edición. American Pharmacists Association (ed.). Hudson (OH): Lexi Comp; 2005.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 20/04/2021]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** abril de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**