

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Polvo liofilizado para inyectable

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Nimodac Polvo Liofilizado para inyectable contiene:

Azacitidina	100 mg
Manitol	100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Clasificación ATC: L01BC07

Fórmula estructural y molecular: C₈H₁₂N₄O₅

INDICACIONES

NIMODAC® 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).
- 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)

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, análogos de la pirimidina.

Mecanismo de acción 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 re-expresión 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.

Propiedades farmacocinéticas

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 (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 ± 26 l, y el aclaramiento sistémico fue de 147 ± 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. Un estudio in vitro de azacitidina con hepatocitos humanos cultivados indica que, a concentraciones de 1,0 a 100 µM (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 estudios para evaluar la inhibición de una serie de isoenzimas del P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), incubadas con azacitidina 100 µM, no se pudieron determinar los valores de C150; por lo tanto, es improbable la inhibición enzimática por azacitidina a concentraciones plasmáticas clínicamente alcanzables.

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. 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 14C-azacitidina, el 85% y 50% de la radioactividad administrada se recuperó en la orina respectivamente, mientras que < 1% se recuperó en las heces.

Poblaciones especiales: No se han estudiado formalmente los efectos de la insuficiencia renal o hepática (ver Posología y forma de administración), del sexo, de la edad o de la raza sobre las propiedades farmacocinéticas de la azacitidina.

Farmacogenómica: No se ha investigado formalmente el efecto de los polimorfismos conocidos de la citidina deaminasa sobre el metabolismo de la azacitidina.

POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN

El tratamiento con NIMODAC® debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos quimioterapéuticos. Los pacientes deben ser tratados previamente con antieméticos para las náuseas y los vómitos.

Posología: 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 de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea o intravenosa, diariamente, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad. Se deben vigilar la respuesta/toxicidad hematológica y la toxicidad renal de los pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo); 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 es < 50,0 x 10⁹/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es < 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 la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días.	
	RAN (x 10 ⁹ /l)	Plaquetas (x 10 ⁹ /l)
≤ 1,0	≤ 50,0	50%
> 1,0	> 50,0	100%

*Recuperación = recuentos ≥ recuento nadir + (0,5 x [recuento inicial – recuento nadir]).

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, 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 > 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 de la médula ósea	% de la 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 x [recuento inicial – recuento nadir]). Después de las modificaciones de la dosis, la duración del ciclo debe volver a ser de 28 días.

Poblaciones especiales: 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] ≥ 2 veces superior al límite superior de la normalidad [LSN] o bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/l); las modificaciones posteriores de la dosis deberán basarse en los valores hematológicos y de la bioquímica renal. 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 NUS a ≥ 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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. NIMODAC® está contraindicado en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración subcutánea: NIMODAC® debe ser reconstituido asepticamente con 4 ml de agua estéril para inyección, para obtener una suspensión opaca conteniendo 25 mg/ml de azacitidina. El producto reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea (introduzca la aguja con un ángulo de 45 a 90°), con una aguja de calibre 25, en el brazo, el muslo o el abdomen.

Las dosis superiores a 4 ml deben inyectarse en dos lugares separados.

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. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Procedimiento de reconstitución: NIMODAC® se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables. El periodo de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigeradas (entre 2° C y 8° C). A continuación se detallan los pasos para la reconstitución.

1. Deben montarse los siguientes elementos:
 - Vial/es de azacitidina; vial/es de agua para preparaciones inyectables; guantes quirúrgicos no estériles.
 - Toallitas humedecidas en alcohol, jeringas para inyección de 5 ml, con agujas.
2. Deben extraerse 4 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa.
3. La agua de la jeringa que contiene los 4 ml de agua para preparaciones inyectables debe introducirse a través del tapón de goma del vial de azacitidina; a continuación, se inyecta en el vial el agua para preparaciones inyectables.
4. Después de extraer la jeringa y la aguja, el vial debe agitarse vigorosamente, hasta obtener una suspensión turbia uniforme. Después de la reconstitución, cada ml de suspensión contendrá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). El producto reconstituido es una suspensión turbia y homogénea, sin aglomerados. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados. No filtrar la suspensión después de la reconstitución ya que esto podría eliminar el principio activo. Se debe tener en cuenta que algunos adaptadores, agujas para perfusión y sistemas cerrados contienen filtros; por lo tanto, no se deben utilizar dichos sistemas para la administración del medicamento después de la reconstitución.
5. El tapón de goma debe limpiarse y se introduce una jeringa nueva con una aguja. A continuación, el vial debe invertirse, asegurándose de que la punta de la aguja esté por debajo del nivel del líquido. Seguidamente, debe tirarse del émbolo hacia atrás para extraer la cantidad de medicamento necesaria para la dosis correcta, asegurándose de purgar el aire atrapado dentro de la jeringa. A continuación, debe extraerse del vial la jeringa con la aguja y la aguja debe desecharse.
6. Seguidamente, debe ajustarse firmemente a la jeringa una aguja subcutánea nueva (se recomienda el calibre 25) para inyectables. La aguja no debe purgarse antes de la inyección, a fin de reducir la incidencia de reacciones locales en el lugar de la inyección.
7. Si es necesario (dosis superiores a 100 mg), deben repetirse todos los pasos anteriores para la preparación de la suspensión. Para las dosis superiores a 100 mg (4 ml), la dosis debe dividirse en partes iguales, en dos jeringas (por ejemplo, dosis de 150 mg = 6 ml; dos jeringas con 3 ml en cada jeringa).
8. El contenido de la jeringa de dosificación debe volver a resuspenderse inmediatamente antes de la administración. La temperatura de la suspensión en el momento de la inyección debe ser de aproximadamente 20° C a 25° C. Para volver a suspender, haga rodar vigorosamente la jeringa entre las palmas de las manos, hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. La suspensión debe desecharse si contiene partículas grandes o aglomerados.

Para uso inmediato: La suspensión de NIMODAC® puede prepararse inmediatamente antes de su uso y la suspensión reconstituida debe administrarse en los siguientes 45 minutos. Si el tiempo transcurrido es superior a 45 minutos, la suspensión reconstituida debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Para uso posterior: Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, la suspensión reconstituida debe colocarse en una heladera (temperatura entre 2° C y 8° C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 8 horas como máximo.

Cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2° C y 8° C), la suspensión reconstituida debe colocarse en heladera (entre 2° C y 8° C) inmediatamente después de la reconstitución, y debe mantenerse en la heladera durante 22 horas como máximo.

Debe permitirse que la jeringa cargada con la suspensión reconstituida alcance una temperatura de aproximadamente 20° C a 25° C durante un tiempo máximo de 30 minutos antes de la administración. Si el tiempo transcurrido es superior a 30 minutos, la suspensión debe desecharse correctamente y debe prepararse una dosis nueva.

Administración Intravenosa: NIMODAC® debe ser reconstituido asépticamente con 10 ml de agua estéril para inyección, la solución resultante contendrá 10 mg/ml de azacitidina.

La dosis se debe administrar en cloruro de sodio 0.9 % o Solución de Lactato Ringer, dentro de 1 hora, luego de la reconstitución. Azacitidina es incompatible con soluciones de dextrosa al 5%, y soluciones que contienen bicarbonato, ya que tienen el potencial de aumentar la velocidad de degradaciones de Azacitidina.

Cálculo de una dosis individual: La dosis total, según la superficie corporal (SC), puede calcularse de la siguiente manera:

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

La siguiente tabla se presenta sólo como un ejemplo para calcular dosis individuales de azacitidina, basadas en un valor promedio de SC de 1,8 m².

Dosis, mg/m ² (% de la dosis inicial recomendada)	Dosis total basada en un valor de SC de 1,8 m ²	Número de viales necesarios	Volumen total de suspensión reconstituida requerida
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 viales	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 vial	1,8 ml

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Lactancia (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

La 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.

Toxicidad hematológica: El tratamiento con azacitidina se asocia con anemia, neutropenia y trombocitopenia, especialmente en los dos primeros ciclos (ver Reacciones adversas). 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 (ver Posología y forma de administración). Se debe advertir a los pacientes que

comunique 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. La azacitidina está contraindicada en los pacientes con tumores hepáticos malignos avanzados (ver Contraindicaciones).

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 mieloide crónica (LMC), tratados con azacitidina y etoposido, desarrollaron acidosis tubular renal, definida como una disminución del bicarbonato sérico a < 20 mmol/l, asociada a orina alcalina e hipopotasemia (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 (ver Posología y forma de administración). Se debe informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la oliguria y la anuria al médico. Se debe vigilar atentamente la toxicidad en los pacientes con insuficiencia renal, puesto que la azacitidina y/o sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón (ver Posología y forma de administración).

Cardiopatía y enfermedad pulmonar. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva grave, cardiopatía clínicamente inestable o enfermedad pulmonar fueron excluidos del ensayo clínico pivotal; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de NIMODAC® en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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); 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 (ver Propiedades farmacocinéticas).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres en edad fértil y los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta tres meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo en seres humanos. A partir de los resultados de los estudios en animales y de su mecanismo de acción, la 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 la azacitidina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. 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 la azacitidina sobre la fecundidad en humanos. En los animales se han documentado reacciones adversas de la azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Se debe aconsejar a los hombres que no conciban un hijo mientras reciben tratamiento, debiendo utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta tres meses después del mismo. Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides.

Efectos sobre la capacidad para conducir y 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.

Pruebas 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

La azacitidina induce mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas en sistemas bacterianos y de células de mamíferos in vitro.

Empleo en pediatría

No se recomienda el uso en niños y adolescentes menores a 18 años. La seguridad y eficacia de NIMODAC® no ha sido establecida.

Empleo en geriatría

La seguridad y eficacia de NIMODAC® no ha sido establecida.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

En el 97% de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de NIMODAC®.

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) y también descritas en los ensayos de apoyo (CALGB 9221 y CALGB 8921) fueron neutropenia febril (8,0%) y anemia (2,3%). Otras reacciones adversas graves notificadas fueron reacciones tales como sepsis neutropénica y neumonía (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral).

La siguiente tabla contiene las reacciones adversas asociadas al tratamiento con la azacitidina, obtenidas de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥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 frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
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	-
Trast. del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Hipotasemia	-
Trast. psiquiátricos	-	Estado de confusión, ansiedad, insomnio	-
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal letargo	-
Trast. del sist. inmunológico	-	-	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos oculares	-	Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival	-
Trastornos vasculares	-	Hipertensión, hipotensión, hematoma	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea de esfuerzo, dolor faringolaríngeo	-
Trast. gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia	-
Trast. hepatobiliares	-	-	Insuficiencia hepática* coma hepático progresivo
Trast. de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito, exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, eritema, exantema macular	-
Trast. musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia, dolor musculoesquelético	-
Trast. renales y urinarios	-	Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal
Trast. 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	Lugar de la inyección: equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, decoloración, nódulo y hemorragia. Malestar	-
Exploraciones complementarias	-	Disminución del peso	-

* = 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. 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., 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 del riesgo de infección. En los pacientes que han recibido azacitidina se han notificado infecciones graves, como sepsis neutropénica (0,8%) y neumonía (2,5%), algunas con desenlace mortal. Las infecciones pueden tratarse con el empleo de un antiinfeccioso y refuerzo con factor del crecimiento (p. 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 (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 pre-existente 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 pivotal, 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 esteroides (AINES).

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, 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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/m², 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.

Cualquier duda CONSULTE A SU MEDICO.

CONSERVACIÓN: Período de validez

Vial de polvo sin abrir: 24 meses

Después de la reconstitución: Cuando NIMODAC® se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a 25° C, durante 45 minutos, y a una temperatura entre 2° C y 8° C, durante 8 horas. El período de validez del medicamento reconstituido puede prolongarse reconstituyéndolo con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2° C y 8° C). Cuando NIMODAC® se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2° C y 8° C), se ha demostrado la estabilidad química y física, en uso, del medicamento reconstituido, a una temperatura entre 2° C y 8° C durante 22 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 8 horas a una temperatura entre 2° C y 8° C cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables no refrigerada, o no superiores a 22 horas cuando se reconstituye con agua para preparaciones inyectables refrigerada (entre 2° C y 8° C).

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Buenos Aires: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Nac. Alejandro Posadas - Haedo (Pcia de Bs As): (011) 4654-6648/4658-7777/0800-3330160.

PRESENTACIONES

NIMODAC® 100 mg – Polvo Liofilizado Inyectable. Envase conteniendo **1 frasco ampolla**.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (Menor a 30° C).

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Gador

Al Cuidado de la Vida

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar*

Gador

Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A. Nazarre 3446 (C1417DXH)

C.A.B.A. Argentina. Tel: 011-4138-1000

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

www.kemexlab.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 57.430

04344-00

Distribuido por Gador S.A.

Material



Reciclable