

AZAMEX AZACITIDINA 100 mg Polvo Liofilizado para Inyectable para uso Subcutáneo o Intravenoso	
INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	
Azamex 100 mg Polvo Liofilizado para Inyectable	
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	
Cada frasco ampolla contiene:	
Azacitidina..... 100 mg	
Excipientes: Manitol..... 100 mg	
Después de la reconstitución, cada ml de la suspensión para administración subcutánea contiene 25 mg de Azacitidina y cada ml de la solución para administración intravenosa contiene 10 mg de Azacitidina.	
3. FORMA FARMACÉUTICA	
Polvo Liofilizado para Inyectable	
4. DATOS CLÍNICOS	
4.1 Indicaciones terapéuticas	
Azamex está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que padecen: <ul style="list-style-type: none">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 mielode aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). LMA con >30 % de blastos medulares según la dasificación de la OMS.	
4.2 Posología y forma de administración	

El tratamiento con Azacitidina 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, 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 sección 4.4); puede ser necesario un retraso en el inicio del siguiente ciclo o una disminución de una dosis, como se explica más adelante.

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 monitorizar la respuesta y la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

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 × 10⁹/l o el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≤1 × 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 × [recuento inicial – recuento nadir]).

Pacientes sin una disminución de los recuentos sanguíneos iniciales (es decir, leucocitos ≥3,0 × 10⁹/l y RAN ≥1,5 × 10⁹/l, y recuento plaquetario ≥75,0 × 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	Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN (× 10 ⁹ /l)		
≤1,0	≤50,0	50 %
>1,0	>50,0	100 %

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

Pacientes con recuentos sanguíneos reducidos (es decir, leucocitos <3,0 × 10⁹/l o RAN <1,5 × 10⁹/l o recuento plaquetario <75,0 × 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, 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	Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN (× 10 ⁹ /l)		
≤1,0	≤50,0	50 %
>1,0	>50,0	100 %

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

Pacientes con recuentos sanguíneos reducidos (es decir, leucocitos <3,0 × 10⁹/l o RAN <1,5 × 10⁹/l o recuento plaquetario <75,0 × 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, 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	Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	% de la dosis en el siguiente ciclo, si la recuperación* no se alcanza en un plazo de 14 días
RAN (× 10 ⁹ /l)		
≤1,0	≤50,0	50 %
>1,0	>50,0	100 %

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

Pacientes con recuentos sanguíneos reducidos (es decir, leucocitos <3,0 × 10⁹/l o RAN <1,5 × 10⁹/l o recuento plaquetario <75,0 × 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:

Cellularidad 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 × [recuento inicial – recuento nadir]).

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

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 (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Se deben vigilar atentamente las reacciones adversas en insuficiencia 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Azacitidina en niños de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Uso en pacientes muy ancianos ≥ 85 años

Se dispone de información limitada sobre la seguridad de azacitidina en pacientes ≥ 85 años

Forma de administración

Azacitidina reconstituido debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. 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.

Después de la reconstitución, no se debe filtrar la suspensión. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.4).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tumores hepáticos malignos avanzados (ver sección 4.4).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otras drogas (incluso citotóxico)

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 ensayo 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.

4.5 Interacción con otras drogas (incluso citotóxico)
A partir de la información obtenida *in vitro*, aparentemente, el metabolismo de 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 azacitidina sobre las enzimas del citocromo P450 son improbables (ver sección 5.2).

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

4.6 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 hay datos suficientes relativos al uso de azacitidina en mujeres embarazadas. Los estudios en ratones han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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/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.

Infertilidad masculina: En los animales se han documentado reacciones adversas con el uso de azacitidina sobre la fecundidad masculina (ver sección 5.3). Antes de iniciar el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes varones que pidan asesoramiento sobre la conservación de esperma.

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.

4.8 Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
Población adulta con SMD, LMMC y LMA (20-30 % de blastos medulares)
En el 97 % de los pacientes se han producido reacciones adversas consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de Azacitidina.

Las reacciones adversas graves más frecuentes observadas en el ensayo pivotal (AZA PH GL 2003 CL 001) fueron neutropenia febril (8,0 %) y anemia (2,3 %), que también se describieron en los ensayos complementarios CALGB 9221 y CALGB 8921). Otras reacciones adversas graves de estos 3 estudios fueron infecciones tales como sepsis neutropénica (0,8 %) y neumonía (2,5 %) (algunas con desenlace mortal), trombocitopenia (3,5 %), reacciones de hipersensibilidad (0,25 %) y reacciones hemorrágicas (por ejemplo, hemorragia cerebral [0,5 %], hemorragia gastrointestinal [0,8 %] y hemorragia intracraneal [0,5 %]).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con el tratamiento con azacitidina fueron reacciones gastrointestinales, incluyendo estreñimiento (41,9 %), náuseas (39,8 %) y diarrea (36,9 %), (generalmente de grado 1 o 2), trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración incluyendo pirexia (37,7 %; generalmente de grado 1 o 2) y reacciones hematológicas, incluyendo neutropenia febril (32,2 %) y neutropenia (30,1 %), (generalmente de grado 3 o 4).

Tabla 1: Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en pacientes con SMD o LMA tratados con azacitidina (ensayos clínicos y experiencia poscomercialización)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía* (incluye bacteriana, vírica y micótica), nasofaringitis	Sepsis* (incluye bacteriana, vírica y micótica), sepsis neutropénica*, infección de las vías respiratorias (incluye las vías respiratorias altas y bronquitis), infección de las vías urinarias, celulitis, diverticulitis, infección micótica oral, sinusitis, faringitis, rinitis, herpes simple, infección cutánea			Fascitis necrosante*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia	Panцитopenia*, insuficiencia medular			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de apetito, hipopotasemia	Deshidratación		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión, ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea	Hemorragia intracraneal*, síncope, somnolencia, letargo			
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico			
Trastornos vasculares		Hipotensión*, hipertensión, hipotensión ortostática, hematoma			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis	Derrame pleural, disnea de esfuerzo, dolor faringobaringeo		Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal (incluye dolor abdominal superior y molestias abdominales)	Hemorragia gastrointestinal* (incluye hemorragia bucal, hemorragia hemorroidal, estomatitis, hemorragia gingival, dispepsia			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática*, coma hepático progresivo		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Petequias, prurito (incluye prurito generalizado), exantema, equimosis	Púrpura, alopecia, urticaria, eritema, exantema macular	Dermatosis neutrofilica febril aguda, pioderma gangrenoso		
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Artralgia, dolor musculoesquelético (incluye dolor de espalda, de huesos y de las extremidades)	Espasmos musculares, migraja			
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal*, hematuria, elevación de la creatinina sérica	Acidosis tubular renal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*, fatiga, astenia, dolor torácico, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no descoloración, hinchazón y hemorragia en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter	Equimosis, hematoma, induración, exantema, prurito, inflamación, edema, dolor en el lugar de la inyección, reacción (no descoloración, hinchazón y hemorragia en el lugar de la inyección), malestar, escalofríos, hemorragia en el lugar del catéter	Necrosis en el lugar de inyección (en el lugar de la inyección)		
Exploraciones complementarias	Disminución del peso				

* = rara vez se han notificado casos mortales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Reacciones adversas hematológicas
Las reacciones adversas hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥10 %), asociadas al tratamiento con azacitidina, 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. 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.

Hipersensibilidad
Puede producirse hemorragia en los pacientes que reciben azacitidina. Se han notificado reacciones adversas graves, como hemorragia digestiva y hemorragia intracraneal. 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 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 los ensayos pivotaes, ninguna de estas reacciones adversas llevó a la suspensión 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/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 (AINE). 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 sección 4.8 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 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.

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

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 sección 4.4).

Reacciones adversas renales
En pacientes tratados con azacitidina se notificaron anomalías renales