

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azacitidina betapharm 25 mg/ml pó para suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis com pó contém 100 mg de azacitidina.
Após reconstituição, cada ml de suspensão contém 25 mg de azacitidina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão injetável.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Azacitidina betapharm é indicado para o tratamento de doentes adultos que não são elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) com:

- síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System* - IPSS)
- leucemia mielomonocítica crónica (*Chronic Myelomonocytic Leukaemia* - CMML) com 10% a 29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa,
- leucemia mieloide aguda (LMA) com 20 - 30% de blastos e displasia multissérie, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS),
- LMA com > 30 % de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Azacitidina betapharm deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes quimioterapêuticos. Os doentes devem ser pré-medicados com antieméticos para as náuseas e vômitos.

Posologia

A dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os doentes independentemente dos valores laboratoriais hematológicos iniciais, é de 75 mg/m² da área de superfície corporal, injetada por via subcutânea, diariamente durante 7 dias, seguida de um período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias).

Recomenda-se que os doentes sejam tratados durante um mínimo de 6 ciclos. O tratamento deve continuar enquanto o doente beneficiar do mesmo ou até à progressão da doença.

Os doentes devem ser monitorizados para deteção de resposta/toxicidade hematológica e de toxicidade renal (ver secção 4.4), podendo ser necessário adiar o início do ciclo seguinte ou diminuir a dose como se descreve abaixo.

Análises laboratoriais

As provas da função hepática, a creatinina sérica e o bicarbonato sérico devem ser determinados antes do início da terapêutica e antes de cada ciclo de tratamento. Devem ser efetuados hemogramas

completos antes do início da terapêutica e sempre que necessário para monitorizar a resposta e a toxicidade mas, no mínimo, antes de cada ciclo de tratamento.

Ajuste posológico devido a toxicidade hematológica

A toxicidade hematológica é definida como a contagem mais baixa atingida (nadir) num dado ciclo se as plaquetas $\leq 50,0 \times 10^9/l$ e/ou a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) diminuir para $\leq 1 \times 10^9/l$.

A recuperação é definida como um aumento da(s) linha(s) celular(es) onde se observou toxicidade hematológica de pelo menos metade da diferença absoluta do nadir e da contagem inicial mais a contagem de nadir (isto é, contagem sanguínea da recuperação \geq contagem de nadir + $(0,5 \times [\text{Contagem inicial} - \text{contagem de nadir}])$).

Doentes sem diminuição das contagens sanguíneas iniciais (isto é, leucócitos $\geq 3,0 \times 10^9/l$, CAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e plaquetas $\geq 75,0 \times 10^9/l$) antes do primeiro tratamento

No caso de se observar toxicidade hematológica após o tratamento com Azacitidina betapharm, o ciclo seguinte da terapêutica deve ser adiado até a contagem plaquetária e a CAN terem recuperado. Se a recuperação for atingida num período de 14 dias, não é necessário um ajuste posológico. Contudo, se a recuperação não for atingida num período de 14 dias, a dose deve ser diminuída de acordo com a tabela seguinte. Após as modificações da dose, a duração dos ciclos deve voltar a ser de 28 dias.

Ciclo contagens de nadir		Dose no ciclo seguinte se a recuperação* não for atingida num período de 14 dias (%)
CAN ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Recuperação = contagens \geq contagem de nadir + $(0,5 \times [\text{contagem inicial} - \text{contagem de nadir}])$

Doentes com diminuição das contagens sanguíneas iniciais (isto é, leucócitos $< 3,0 \times 10^9/l$ ou CAN $< 1,5 \times 10^9/l$ ou plaquetas $< 75,0 \times 10^9/l$) antes do primeiro tratamento

Depois do tratamento com Azacitidina betapharm, se a diminuição de leucócitos, da CAN ou de plaquetas em relação às contagens antes do tratamento for $\leq 50\%$, ou for superior a 50% mas com uma melhoria da diferenciação de qualquer uma das linhas celulares, o ciclo seguinte não deve ser adiado e não deve ser efetuado nenhum ajuste posológico.

Se a diminuição de leucócitos, da CAN ou de plaquetas for superior a 50 % em relação às contagens antes do tratamento, sem melhoria na diferenciação das linhas celulares, o ciclo seguinte de terapêutica com Azacitidina betapharm deve ser adiado até a contagem plaquetária e a CAN terem recuperado. Se a recuperação for atingida num período de 14 dias, não é necessário um ajuste posológico. Contudo, se a recuperação não ocorrer num período de 14 dias, deve determinar-se a celularidade da medula óssea. Se a celularidade da medula óssea for $> 50 \%$, não devem ser efetuados ajustes posológicos. Se a celularidade da medula óssea for $\leq 50 \%$, o tratamento deve ser adiado e a dose diminuída de acordo com a tabela seguinte:

Celularidade da medula óssea	Dose no ciclo seguinte se a recuperação não for atingida num período de 14 dias (%)	
	Recuperação* ≤ 21 dias	Recuperação* > 21 dias
15-50 %	100 %	50 %
$< 15 \%$	100 %	33 %

*Recuperação = contagens \geq contagem de nadir + $(0,5 \times [\text{contagem inicial} - \text{contagem de nadir}])$

Após as modificações da dose, a duração dos ciclos deve voltar a ser de 28 dias.

Populações especiais

Idosos

Não se recomendam ajustes posológicos específicos para os idosos. Como os doentes idosos têm uma maior probabilidade de ter a função renal diminuída, pode ser útil monitorizar esta função.

Doentes com compromisso renal

A azacitidina pode ser administrada a doentes com compromisso renal sem um ajuste inicial da dose (ver secção 5.2). Se ocorrerem diminuições inexplicadas dos níveis do bicarbonato sérico para menos de 20 mmol/l, a dose deve ser diminuída em 50% no ciclo seguinte. Se ocorrerem aumentos inexplicados da creatinina sérica ou do azoto ureico sanguíneo (AUS) para valores ≥ 2 vezes mais que os valores iniciais e acima do limite superior do normal (LSN), o ciclo seguinte deve ser adiado até os valores normalizarem ou voltarem aos valores iniciais e a dose deve ser diminuída em 50 % no ciclo de tratamento seguinte (ver secção 4.4).

Doentes com afeção hepática

Não foram realizados estudos formais em doentes com afeção hepática (ver secções 4.4). Os doentes com afeção hepática grave devem ser monitorizados cuidadosamente para deteção de acontecimentos adversos. Não se recomenda uma modificação específica da dose inicial em doentes com afeção hepática antes do início do tratamento; as modificações subsequentes da dose devem ser efetuadas com base nos valores laboratoriais hematológicos. Azacitidina betapharm é contraindicado em doentes com tumores hepáticos malignos em estado avançado (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Azacitidina betapharm em crianças com 0 - 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica..

Modo de administração

Azacitidina betapharm destina-se a administração por via subcutânea. Azacitidina betapharm reconstituído deve ser administrado por via subcutânea no braço, na coxa ou no abdómen. Deve efetuar-se a rotação dos locais de injeção. As injeções seguintes devem ser administradas pelo menos a 2,5 cm do local anterior e nunca em zonas com dor, equimose, rubor ou endurecimento do local.

A suspensão não deve ser filtrada após reconstituição. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tumores hepáticos malignos em estado avançado (ver secção 4.4).

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade hematológica

O tratamento com azacitidina está associado a anemia, neutropenia e trombocitopenia, especialmente durante os dois primeiros ciclos (ver secção 4.8). Devem ser efetuados hemogramas completos para monitorizar a resposta e a toxicidade sempre que necessário ou pelo menos antes de cada ciclo de tratamento. Após administração da dose recomendada no primeiro ciclo, a dose dos ciclos subsequentes deve ser diminuída ou a sua administração adiada com base nas contagens de nadir e na resposta hematológica (ver secção 4.2). Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente episódios febris. Os doentes e os médicos também devem ser aconselhados a estarem atentos aos sinais e sintomas de hemorragia.

Afeção hepática

Não foram realizados estudos formais em doentes com afeção hepática. Em doentes com uma carga tumoral elevada devida a doença metastática foram notificados casos de doença hepática progressiva e morte durante o tratamento com azacitidina, especialmente naqueles com valores iniciais de albumina sérica < 30 g/l. A azacitidina é contraindicada em doentes com tumores hepáticos malignos em estado avançado (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Foram notificadas anomalias renais, que variam desde uma creatinina sérica elevada até insuficiência renal e morte, em doentes tratados com azacitidina intravenosa em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Além disso, desenvolveu-se acidose tubular renal, definida como uma diminuição do bicarbonato sérico para valores < 20 mmol/l associada a uma urina alcalina e a hipocaliemia (potássio sérico < 3 mmol/l), em 5 indivíduos com leucemia mielogénica crónica (LMC) tratados com azacitidina e etoposido. Se ocorrerem diminuições inexplicadas do bicarbonato sérico (< 20 mmol/l) ou aumentos da creatinina sérica ou do AUS inexplicados, a dose deve ser diminuída ou a sua administração adiada (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a comunicar imediatamente oligúria e anúria ao médico.

Embora não se tenham notado quaisquer diferenças clinicamente relevantes na frequência de reações adversas entre indivíduos com função renal normal em comparação com aqueles com compromisso renal, os doentes com compromisso renal devem ser monitorizados regularmente para deteção de toxicidade porque a azacitidina e/ou os seus metabolitos são excretados principalmente pelo rim (ver secção 4.2).

Análises laboratoriais

As provas da função hepática, a creatinina sérica e o bicarbonato sérico devem ser determinados antes do início da terapêutica e antes de cada ciclo de tratamento. Devem ser efetuados hemogramas completos antes do início da terapêutica e sempre que necessário para monitorizar a resposta e a toxicidade ou, no mínimo, antes de cada ciclo de tratamento, ver também secção 4.8.

Cardiopatia e doença pulmonar

Os doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva grave, com cardiopatia clinicamente instável ou com doença pulmonar foram excluídos dos estudos de registo de referência (AZA PH GL 2003 CL 001 e AZA-AML-001); portanto, a segurança e a eficácia de azacitidina nestes doentes não foram estabelecidas. Dados recentes de um ensaio clínico em doentes com antecedentes conhecidos de doença cardiovascular ou pulmonar demonstraram uma incidência significativamente aumentada de episódios cardíacos com azacitidina (ver secção 4.8). É, desta forma, aconselhada precaução na prescrição de azacitidina a estes doentes. Deve ser considerada a avaliação cardiopulmonar antes e durante o tratamento.

Fasceíte necrosante

Foi notificada fasceíte necrosante em doentes tratados com azacitidina, incluindo casos fatais. A terapêutica com azacitidina deve ser descontinuada em doentes que desenvolvem fasceíte necrosante e deve iniciar-se imediatamente tratamento apropriado.

Síndrome de lise tumoral

Os doentes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles que apresentam uma carga tumoral elevada antes do tratamento. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

Síndrome de diferenciação

Foram notificados casos de síndrome de diferenciação (também conhecido como síndrome de ácido retinóico) em doentes a receber azacitidina injetável. A síndrome de diferenciação pode ser fatal e os sintomas e dados clínicos incluem sofrimento respiratório, infiltrados pulmonares, febre, erupção cutânea, edema pulmonar, edema periférico, ganho de peso rápido, derrame pleural, derrame pericárdico, hipotensão e disfunção renal (ver secção 4.8). Deve ser considerado o tratamento com corticosteroides IV em altas doses e monitorização hemodinâmica no primeiro aparecimento de sintomas ou sinais sugestivos de síndrome de diferenciação. Deve ser considerada uma descontinuação temporária de azacitidina injetável até à resolução dos sintomas e se for reiniciado, é recomendada precaução.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base em dados *in vitro*, o metabolismo da azacitidina não parece ser mediado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYPs) e pelas UDP-glucuronosiltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs) e glutationa-transferases (GSTs); interações *in vivo* relacionadas com estas enzimas metabolizadoras são, portanto, consideradas pouco prováveis.

São pouco prováveis efeitos inibitórios ou indutores clinicamente significativos da azacitidina a nível das enzimas do citocromo P450 (ver secção 5.2).

Não foram realizados estudos clínicos formais de interação da azacitidina com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar e os homens têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de azacitidina em mulheres grávidas. Os estudos em ratinhos revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Com base em resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, a azacitidina não deve ser utilizada durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre a menos que tal seja claramente necessário. Os benefícios do tratamento devem ser cuidadosamente ponderados em relação ao risco possível para o feto, considerando cada caso em particular.

Amamentação

Desconhece-se se a azacitidina/metabolitos são excretados no leite humano. Devido às potenciais reações adversas graves que podem ocorrer no lactente, a amamentação é contraindicada durante a terapêutica com azacitidina.

Fertilidade

Não existem dados do ser humano sobre os efeitos da azacitidina na fertilidade. Em animais, foram documentadas reações adversas com a utilização da azacitidina na fertilidade dos machos (ver secção 5.3). Os homens devem ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e têm de utilizar uma contraceção eficaz durante e até 3 meses após o tratamento. Antes do início do tratamento, os doentes do sexo masculino devem ser aconselhados a procurar aconselhamento sobre conservação de espermatozoides.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da azacitidina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Foi notificada fadiga com a utilização de azacitidina. Portanto, recomenda-se precaução durante a condução ou a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

População adulta com SMD, LMMC e LMA (20 % a 30 % de blastos na medula)

As reações adversas consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a administração de azacitidina betapharm ocorreram em 97% dos doentes.

As reações adversas graves mais frequentes observadas no estudo de referência (AZA PH GL 2003 CL 001) incluíram neutropenia febril (8,0%) e anemia (2,3%), que também foram notificadas nos estudos CALGB 9221 e CALGB 8921. Outras reações adversas graves destes 3 estudos incluíram infeções como sépsis neutropénica (0,8 %) e pneumonia (2,5%) (algumas com evolução fatal), trombocitopenia (3,5 %), reações de hipersensibilidade (0,25 %) e acontecimentos hemorrágicos (por exemplo, hemorragia cerebral [0,5 %], hemorragia gastrointestinal [0,8 %] e hemorragia intracraniana [0,5 %]).

As reações adversas notificadas com mais frequência com o tratamento com azacitidina foram reações hematológicas (71,4 %) incluindo trombocitopenia, neutropenia e leucopenia (geralmente de Grau 3 a 4), acontecimentos gastrointestinais (60,6 %) incluindo náuseas, vômitos (geralmente de Grau 1 a 2) ou reações no local de injeção (77,1%; geralmente de Grau 1 - 2).

População adulta com 65 anos de idade ou mais, com LMA com > 30% de blastos na medula
As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 10\%$) detetadas no AZA-AML-001 no braço de tratamento da azacitidina incluíram neutropenia febril (25,0 %), pneumonia (20,3 %) e pirexia (10,6%). Outras reações adversas graves notificadas com menos frequência no braço de tratamento da azacitidina incluíram sépsis (5,1%), anemia (4,2%), sépsis neutropénica (3,0%), infecção das vias urinárias (3,0%), trombocitopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), celulite (2,1%), tonturas (2,1 %) e dispneia (2,1%).

As reações adversas notificadas com mais frequência ($\geq 30\%$) com o tratamento com azacitidina foram acontecimentos gastrointestinais, incluindo obstipação (41,9 %), náuseas (39,8 %) e diarreia (36,9 %; geralmente de Grau 1- 2), perturbações gerais e alterações no local de administração incluindo pirexia (37,7 %; geralmente de Grau 1 -2) e acontecimentos hematológicos, incluindo neutropenia febril (32,2 %) e neutropenia (30,1 %); geralmente de Grau 3 -4).

Lista tabulada de reações adversas

A tabela 1 seguinte contém reações adversas associadas ao tratamento com a azacitidina, obtidas nos principais estudos clínicos de SMD e LMA e na farmacovigilância pós-comercialização.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas estão apresentadas na tabela abaixo de acordo com a frequência mais elevada observada em qualquer um dos estudos clínicos principais.

Tabela 1: Reações adversas medicamentosas (notificadas em doentes com SMD ou LMA tratados com azacitidina (estudos clínicos e pós-comercialização))

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Infeções e infestações	pneumonia* (incluindo bacteriana, viral e fúngica), nasofaringite	sépsis* (incluindo bacteriana, viral e fúngica), sépsis neutropénica*, infecção das vias respiratórias (inclui das vias respiratórias superiores e bronquite), infecção das vias urinárias, celulite, diverticulite, infecção fúngica oral, sinusite, faringite, rinite, herpes simplex infecção na pele			fasciite necrotizante*

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)					síndrome de diferenciação*, ^a
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia febril, neutropenia*, leucopenia, trombocitopenia, anemia	pancitopenia*, insuficiência da medula óssea			
Doenças do sistema imunitário			reação de hipersensibilização		
Doenças do metabolismo e da nutrição	anorexia, apetite diminuído, hipocaliemia	desidratação		síndrome de lise tumoral	
Perturbações do foro psiquiátrico	insónia	estado confusional, ansiedade			
Doenças do sistema nervoso	tonturas, cefaleias	hemorragia intracraniana*, síncope, sonolência, letargia			
Afeções oculares		hemorragia ocular, hemorragia conjuntival			
Cardiopatias		derrame pericárdico	pericardite		
Vasculopatias		hipotensão*, hipertensão, hipotensão ortostática, hematoma			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia, epistaxe	derrame pleural, dispneia de esforço, dor faringolaríngea		doença pulmonar intersticial	
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômitos, obstipação, náuseas, dor abdominal (inclui na parte superior e desconforto no abdómen)	hemorragia gastrointestinal* (inclui hemorragia na boca), hemorragia hemorroidal, estomatite, hemorragia gengival, dispepsia			
Afeções hepatobiliares			insuficiência hepática*, coma hepático progressivo		

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	petéquias, prurido (inclui prurido generalizado), erupção cutânea, equimose	púrpura, alopecia, urticária, eritema, erupção maculosa	dermatose neutrofilica febril aguda, piodermite gangrenosa		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia, dor musculoesquelética (inclui dores nas costas, ossos e nas extremidades)	espasmos musculares, mialgia			
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal*, hematúria creatinina sérica elevada	acidose tubular renal		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	pirexia*, fadiga, astenia, dor torácica, eritema no local de injeção, dor no local de injeção, reação no local de injeção (não especificada)	equimose, hematoma, induração, exantema cutâneo, prurido, inflamação, descoloração, nódulo e hemorragia (no local de injeção), mal-estar, arrepios, hemorragia no local do cateter		necrose no local de injeção (no local de injeção)	
Exames complementares de diagnóstico	peso diminuído				

* = raramente foram notificados casos fatais

a = ver secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas hematológicas

As reações adversas hematológicas notificadas com mais frequência ($\geq 10\%$) associadas ao tratamento com azacitidina incluíram anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril e leucopenia, geralmente de Grau 3 ou 4. Verifica-se um maior risco de ocorrência destes acontecimentos durante os dois primeiros ciclos, após os quais ocorrem com menos frequência em doentes com restabelecimento da função hematológica. A maior parte das reações adversas hematológicas foram controladas efetuando a monitorização de rotina de hemogramas completos e adiando a administração de azacitidina no ciclo seguinte, administrando antibióticos profiláticos e/ou tratamento de suporte com fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) para a neutropenia e transfusões para a anemia ou trombocitopenia, conforme necessário.

Infeções

A mielossupressão pode causar neutropenia e um risco acrescido de infeção. Foram notificadas reações adversas graves tais como sépsis, incluindo sépsis neutropénica e pneumonia em doentes medicados com azacitidina, algumas com evolução fatal. As infeções podem ser controladas utilizando anti-infecciosos e tratamento de suporte com fatores de crescimento (por exemplo, G-CSF) para a neutropenia.

Hemorragia

Pode ocorrer hemorragia em doentes medicados com azacitidina. Foram notificadas reações adversas

graves como hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de hemorragia, especialmente aqueles com trombocitopenia anterior ou com trombocitopenia relacionada com o tratamento.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes medicados com azacitidina. No caso de uma reação de tipo anafilático, o tratamento com azacitidina deve ser imediatamente suspenso e iniciado o tratamento sintomático apropriado.

Reações adversas cutâneas e subcutâneas

A maioria das reações adversas cutâneas e subcutâneas foram associadas com o local de injeção. Nenhuma destas reações adversas levou à suspensão da azacitidina ou à diminuição da dose da azacitidina nos estudos de referência. A maioria das reações adversas ocorreu durante os dois primeiros ciclos tratamento etenderam a diminuir com os ciclos subsequentes. As reações adversas subcutâneas, como exantema/inflamação/prurido no local de injeção, exantema cutâneo, eritema e lesão cutânea podem exigir tratamento com medicamentos concomitantes, como anti-histamínicos, corticosteroides e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Estas reações cutâneas têm de ser distinguidas das infeções dos tecidos moles que por vezes ocorrem no local de injeção. Foram notificadas infeções dos tecidos moles com a azacitidina, no período pós-comercialização, e estas incluíram celulite e fascíte necrosante que em casos raros levou à morte. Para controlo das reações adversas infecciosas, ver secção 4.8 infeções.

Reações adversas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais notificadas com mais frequência associadas ao tratamento com azacitidina incluíram obstipação, diarreia, náuseas e vômitos. Estas reações adversas foram tratadas sintomaticamente com antieméticos para as náuseas e vômitos, com antidiarreicos para a diarreia e com laxantes e/ou amolecedores das fezes para a obstipação.

Reações adversas renais

Em doentes tratados com azacitidina foram notificadas anomalias renais que variam desde creatinina sérica elevada e hematúria até acidose tubular renal, insuficiência renal e morte (ver secção 4.4).

Reações adversas hepáticas

Em doentes com carga tumoral elevada devida a doença metastática foram notificados insuficiência hepática, doença hepática progressiva que leva a coma hepático e morte durante o tratamento com azacitidina (ver secção 4.4).

Episódios cardíacos

Dados de um ensaio clínico que permitiu o recrutamento de doentes com antecedentes conhecidos de doença cardiovascular ou pulmonar demonstraram um aumento de episódios cardíacos em doentes com LMA, recentemente diagnosticada, tratados com azacitidina (ver secção 4.4).

População idosa

A informação de segurança disponível com azacitidina em doentes com ≥ 85 anos de idade (com 14 [5,9 %] doentes com ≥ 85 anos de idade tratados no estudo AZA-AML-001) é limitada.

População pediátrica

28 doentes pediátricos (com idade compreendida entre 1 mês de idade 18 anos de idade) foram tratados com azacitidina betapharm para SMD (n = 10) ou leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (n = 18) no Estudo AZA-JMML-001 (ver secção 5.1).

Todos os 28 doentes sofreram pelo menos 1 evento adverso e 17 (60.7%) sofreram pelo menos 1 evento relacionado com o tratamento. Os eventos adversos notificados mais frequentemente na população pediátrica total foram pirexia, eventos hematológicos incluindo anemia, trombocitopenia e neutropenia febril, e eventos gastrointestinais, incluindo obstipação e vômitos.

Três (3) doentes sofreram um evento emergente do tratamento, levando à interrupção do medicamento

(pirexia, progressão da doença e dor abdominal).

No Estudo AZA-AML-004, 7 doentes pediátricos (com idade compreendida entre os 2 e os 12 anos de idade) foram tratados com azacitidine betapharm para LMA em recidiva molecular após a primeira remissão completa [RC1] (ver secção 5.1).

Todos os 7 doentes sofreram pelo menos 1 acontecimento adverso relacionado com o tratamento. Os acontecimentos adversos notificados mais frequentemente foram neutropenia, náuseas, leucopenia, trombocitopenia, diarreia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). Dois doentes sofreram uma acontecimento relacionado com o tratamento, levando à interrupção da dose (neutropenia febril, neutropenia).

Não foram identificados novos sinais de segurança no número limitado de doentes pediátricos tratados com azacitidine betapharm durante o curso do estudo clínico. O perfil geral de segurança foi consistente com o da população adulta

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foi notificado um caso de sobredosagem com azacitidina durante os ensaios clínicos. Um doente teve diarreia, náuseas e vômitos após receber uma dose intravenosa única de aproximadamente 290 mg/m², quase 4 vezes a dose inicial recomendada.

Na eventualidade de uma sobredosagem, deve monitorizar-se o doente efetuando as contagens sanguíneas apropriadas e administrar-se o tratamento de suporte, conforme necessário. Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem com a azacitidina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, análogos da pirimidina; código ATC: L01BC07

Mecanismo de ação

Pensa-se que a azacitidina exerce os seus efeitos antineoplásicos através de mecanismos múltiplos incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea e por hipometilação do ADN. Os efeitos citotóxicos da azacitidina podem ser causados por mecanismos múltiplos, incluindo inibição do ADN, ARN e síntese proteica, incorporação no ARN e ADN e por ativação das vias de lesão do ADN. As células não proliferativas são relativamente insensíveis à azacitidina. A incorporação da azacitidina no ADN resulta na inativação das metiltransferases do ADN causando a hipometilação do ADN. A hipometilação do ADN de genes metilados de forma aberrante envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte do ciclo celular pode resultar na reexpressão de genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerosas. A importância relativa da hipometilação do ADN em relação à citotoxicidade ou a outras atividades da azacitidina para a evolução clínica não foi estabelecida.

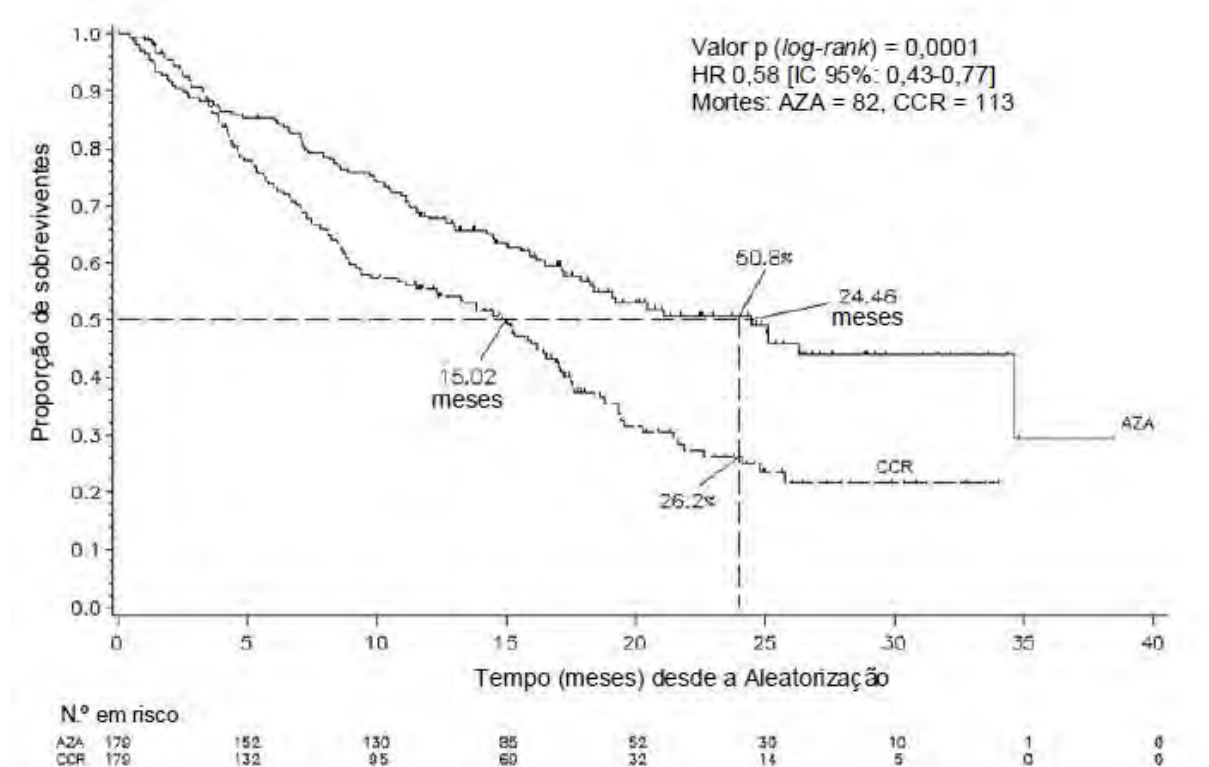
Eficácia e segurança clínicas

População adulta (SMD, LMMC e LMA [20 % a 30 % de blastos na medula])

A eficácia e a segurança de azacitidina foram estudadas num estudo internacional comparativo de Fase 3, com grupos paralelos, aleatorizado, aberto, controlado e multicêntrico (AZA PH GL 2003 CL 001) em doentes adultos com: SMD de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de

Classificação de Prognóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System - IPSS*), anemia refratária com excesso de blastos (AREB), anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T) e leucemia mielomonocítica crônica modificada (m-CMML), de acordo com o sistema de classificação Francês Americano Britânico (FAB). Os doentes com AREB-T (21 % a 30 % de blastos) são presentemente considerados doentes com LMA segundo o sistema de classificação atual da OMS. Azacitidina mais os melhores cuidados de suporte (*Best Supportive Care - BSC*) foram comparados com regimes de cuidados convencionais (*Conventional Care Regimens - CCR*) (n = 179). Os CCR consistiram em BSC isolados (n = 105), citarabina em dose baixa mais BSC (n = 49) ou quimioterapia de indução padrão mais BSC (n = 25). Os doentes foram pré-selecionados pelos seus médicos para um dos três CCR antes da aleatorização. Os doentes receberam este regime pré-selecionado se não tivessem sido aleatorizados para azacitidina. Como parte dos critérios de inclusão, era necessário que os doentes tivessem um estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (*Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG*) de 0 a 2. Os doentes com SMD secundária foram excluídos do estudo. O critério de avaliação primário do estudo foi a sobrevida global (SG). Azacitidina foi administrado numa dose subcutânea de 75 mg/m² por dia durante 7 dias, seguida de um período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias) numa mediana de 9 ciclos (intervalo = 1 a 39) e uma média de 10,2 ciclos. Na população de Intenção de Tratar (ITT), a idade mediana foi de 69 anos (intervalo de 38 a 88 anos).

Na análise ITT de 358 doentes (azacitidina: 179 e CCR: 179), o tratamento com azacitidina foi associado a uma sobrevida mediana de 24,46 meses em relação a 15,02 meses nos doentes submetidos a tratamento com CCR, uma diferença de 9,4 meses, com um valor p de 0,0001 pelo teste de *log-rank* estratificado. A razão de risco (HR) do efeito do tratamento foi de 0,58 (IC 95%: 0,43; 0,77). As taxas de sobrevida ao fim de dois anos foram de 50,8 % em doentes medicados com azacitidina *versus* 26,2 % em doentes submetidos a CCR (p < 0,0001).



CHAVE: AZA = azacitidina; CCR = regimes de cuidados convencionais; IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio (razão de risco)

Os benefícios de sobrevida obtidos com azacitidina foram consistentes, independentemente da opção de tratamento com CCR (BSC isolados, citarabina em dose baixa mais BSC ou quimioterapia de indução padrão mais BSC) utilizada no grupo de controlo.

Quando os subgrupos citogenéticos IPSS foram analisados, observaram-se resultados semelhantes em termos da sobrevida global mediana em todos os grupos (citogenética boa, intermédia e fraca, incluindo monossomia 7).

Ao analisarem-se os subgrupos etários observou-se um aumento da sobrevida global mediana em todos os grupos (< 65 anos, ≥ 65 anos e ≥ 75 anos).

O tratamento com azacitidina foi associado a um tempo mediano até à morte ou transformação em LMA de 13,0 meses versus 7,6 meses nos doentes submetidos a tratamento com CCR, uma melhoria de 5,4 meses com um valor de p de 0,0025 pelo teste do *log-rank* estratificado.

O tratamento com azacitidina também foi associado a uma diminuição de citopenias e dos sintomas com elas relacionados. O tratamento com azacitidina diminuiu a necessidade de transfusões de eritrócitos e de plaquetas. Quarenta e cinco por cento dos doentes do grupo da azacitidina que no início dependiam de transfusões de eritrócitos passaram a não depender de transfusões de eritrócitos durante o período de tratamento em comparação com 11,4 % dos doentes nos grupos de CCR combinados (uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) de 33,6 % (IC 95 %: 22,4; 44,6)). Nos doentes que no início dependiam de transfusões de eritrócitos e que passaram a não depender, a duração mediana da independência de transfusões de eritrócitos foi de 13 meses no grupo da azacitidina.

A resposta foi avaliada pelo investigador ou pela Comissão de Avaliação Independente (*Independent Review Committee* - IRC). A resposta global (remissão completa [RC] + remissão parcial [RP]) determinada pelo investigador foi de 29 % no grupo da azacitidina e de 12 % no grupo de CCR combinados ($p = 0,0001$). A resposta global (RC + RP) determinada pela IRC no estudo AZA PH GL 2003 CL 001 foi de 7 % (12/179) no grupo da azacitidina em comparação com 1 % (2/179) no grupo de CCR combinados ($p = 0,0113$). As diferenças nas avaliações da resposta da IRC e do investigador resultaram de critérios do Grupo Internacional de Trabalho (*International Working Group* - IWG) que exigiam melhorias das contagens de sangue periférico e a manutenção destas melhorias durante um mínimo de 56 dias. Também se demonstrou um benefício na sobrevida em doentes que não tinham obtido uma resposta completa/parcial após o tratamento com azacitidina. A melhoria hematológica (em maior ou menor grau) determinada pela IRC foi obtida em 49 % dos doentes medicados com azacitidina em comparação com 29 % dos doentes tratados com CCR combinados ($p < 0,0001$).

Em doentes com uma ou mais anomalias citogenéticas no início, a percentagem de doentes com uma resposta citogenética mais importante foi semelhante nos grupos da azacitidina e de CCR combinados. Respostas citogenéticas menos importantes foram mais elevadas, de forma estatisticamente significativa ($p = 0,0015$), no grupo da azacitidina (34 %) do que no grupo de CCR combinados (10 %).

População adulta com 65 anos de idade ou mais com LMA com > 30 % de blastos na medula

Os resultados apresentados abaixo representam a população de intenção de tratar estudada no AZA-AML-001 (ver secção 4.1 para a indicação aprovada).

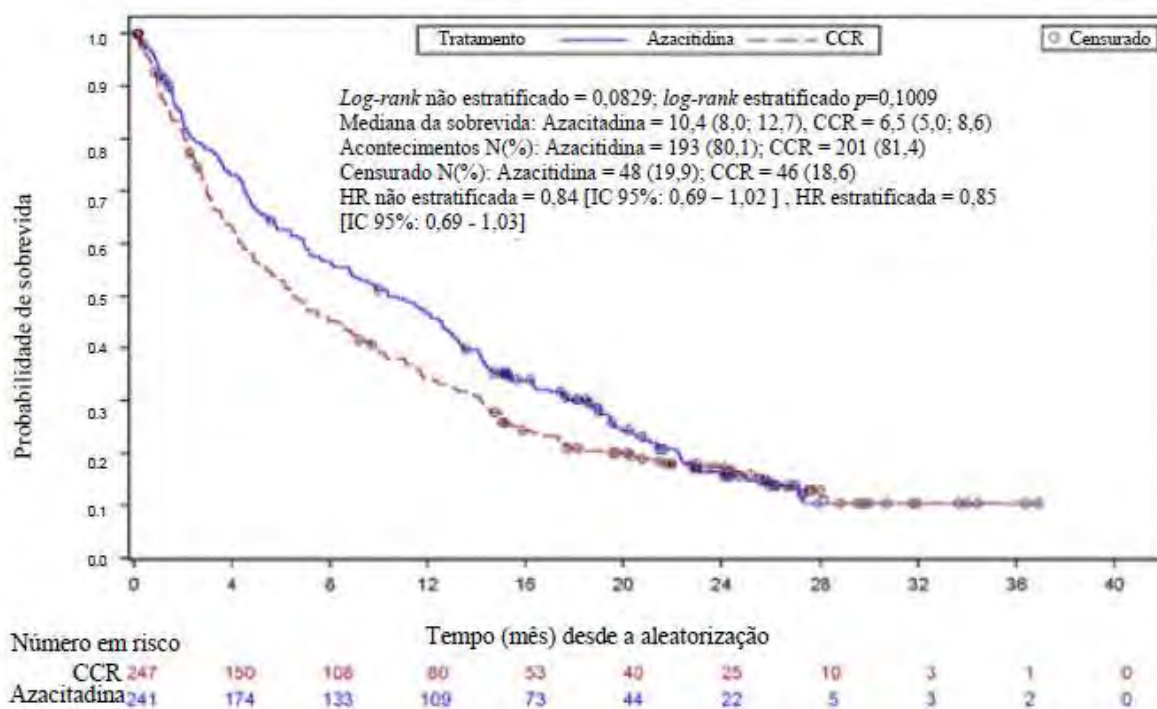
A eficácia e segurança de azacitidina foram estudadas num estudo de fase 3 internacional, multicêntrico, controlado, sem ocultação, em grupo paralelo, em doentes com 65 anos de idade ou mais com LMA recentemente diagnosticada de novo ou secundária com > 30 % de blastos na medula óssea, de acordo com a classificação da OMS, que não eram elegíveis para TCEH. Comparou-se azacitidina mais BSC ($n = 241$) com os CCR. Os CCR consistiram em BSC isolados ($n = 45$), citarabina em doses baixas mais BSC ($n = 158$), ou quimioterapia intensiva padrão com citarabina e antraciclina mais BSC ($n = 44$). Os doentes foram pré-selecionados pelo seu médico para 1 dos 3 CCRs antes da aleatorização. Os doentes receberam o regime pré-selecionado se não fossem aleatorizados para o azacitidina. Como parte dos critérios de inclusão, os doentes tinham de ter um ECOG de 0 a 2 e anomalias citogenéticas de risco intermédio ou mau. O critério de avaliação primário do estudo foi a sobrevida global.

Azacitidina foi administrado por via SC numa dose de 75 mg/m²/dia durante 7 dias, seguida de um

período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias), durante uma mediana de 6 ciclos (intervalo: 1 a 28), os doentes que receberem apenas BSC durante uma mediana de 3 ciclos (intervalo: 1 a 20), os doentes que receberam citarabina em baixa dose durante uma mediana de 4 ciclos (intervalo: 1 a 25) e os doentes que fizeram quimioterapia intensiva padrão durante uma mediana de 2 ciclos (intervalo: 1 a 3, ciclo de indução mais 1 ou 2 ciclos de consolidação).

Os parâmetros individuais no início do estudo foram comparáveis entre os grupos de azacitidina e dos CCR. A idade mediana dos indivíduos era de 75,0 anos (intervalo: 64 a 91 anos), 75,2 % eram caucasianos e 59,0 % eram do sexo masculino. No início do estudo, 60,7 % foram classificados como LMA não especificada, 32,4 % como LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia, 4,1 % como neoplasias mielóides relacionadas com a terapêutica e 2,9 % como LMA com anomalias genéticas recorrentes, de acordo com a classificação da OMS.

Na análise ITT de 488 doentes (241 azacitidina e 247 CCR), o tratamento com azacitidina foi associado a uma sobrevida mediana de 10,4 meses versus 6,5 meses para aqueles que estavam a receber tratamento com os CCR, uma diferença de 3,8 meses com um valor de p de 0,1009 (bilateral) estratificado pelo teste de *log-rank*. A razão de risco para o efeito do tratamento foi de 0,85 (IC 95 % = 0,69; 1,03). As taxas de sobrevida ao fim de um ano foram de 46,5 % nos doentes a receberem azacitidina versus 34,3 % nos doentes a receberem CCR.



O modelo de Cox Proportional Hazards, ajustado em função dos fatores prognósticos pré-especificados no início do tratamento, definiu uma HR para azacitidina *versus* CCR de 0,80 (IC 95 % = 0,66; 0,99; $p = 0,0355$).

Adicionalmente, e apesar do estudo não ter poder estatístico para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa ao comparar a azacitidina com a pré-seleção dos grupos de tratamento dos CCR, a sobrevida dos doentes tratados com azacitidina foi mais longa quando comparada com as opções de tratamento dos CCR, BSC isoladamente, citarabina em baixa dose mais BSC e foram semelhantes quando comparados com a quimioterapia intensiva padrão mais BSC.

Em todos os subgrupos etários pré-especificados [(< 75 anos de idade e ≥ 75 anos de idade), sexo, raça, ECOG (0 ou 1 e 2), risco citogenético no início do estudo (intermédio e mau), região geográfica, classificação de LMA da OMS (incluindo LMA com alterações relacionadas com a mielodisplasia),

contagem leucocitária no início do estudo ($\leq 5 \times 10^9/l$ e $> 5 \times 10^9/l$), blastos na medula óssea no início do estudo ($\leq 50\%$ e $> 50\%$) e antecedentes de SMD] observou-se uma tendência para um benefício da sobrevida global a favor de azacitidina. Em alguns subgrupos pré-especificados, a RR da sobrevida global atingiu significância estatística incluindo doentes com um mau risco citogenético, doentes com LMA com alterações relacionadas com a mielodisplasia, doentes com < 75 anos de idade, doentes do sexo feminino e doentes caucasianos.

As respostas hematológicas e citogenéticas foram avaliadas pelo investigador e pela IRC com resultados semelhantes. A taxa de resposta global (remissão completa [CR] + remissão completa com recuperação incompleta da contagem hematológica [CRi]) conforme determinado pela IRC foi de 27,8 % no grupo do azacitidina e de 25,1 % no grupo combinado dos CCR ($p = 0,5384$). Nos doentes que atingiram CR ou CRi, a duração mediana da remissão foi de 10,4 meses (IC 95 % = 7,2; 15,2) para os indivíduos a receberem azacitidina e 12,3 meses (IC 95 % = 9,0; 17,0) para os indivíduos a receberem os CCR. Também foi demonstrado um benefício da sobrevida em doentes que não tinham atingido uma resposta completa com azacitidina em comparação com os CCR.

O tratamento com azacitidina melhorou as contagens de sangue periférico e levou a uma redução da necessidade de transfusões de eritrócitos e de plaquetas. Um doente era considerado dependente de transfusões de eritrócitos ou de plaquetas no início do estudo se o indivíduo tivesse recebido uma ou mais transfusões de eritrócitos ou de plaquetas durante os 56 dias (8 semanas) aquando da aleatorização ou antes da mesma, respetivamente. Um doente era considerado independente de transfusões de eritrócitos e de plaquetas durante o período de tratamento se o indivíduo não tivesse recebido transfusões de eritrócitos ou de plaquetas durante quaisquer 56 dias consecutivos no período de notificação, respetivamente.

Dos doentes do grupo do azacitidina que eram dependentes de transfusões de eritrócitos no início do estudo, 38,5 % (IC 95 % = 31,1; 46,2) destes doentes tornaram-se independentes de transfusões de eritrócitos durante o período de tratamento em comparação com 27,6 % (IC 95 % = 20,9; 35,1) dos doentes nos grupos combinados dos CCR. Nos doentes que eram dependentes de transfusões de eritrócitos no início do estudo e que atingiram independência das transfusões durante o tratamento, a duração mediana de independência das transfusões de eritrócitos foi de 13,9 meses no grupo do azacitidina e não foi atingido no grupo dos CCR.

Dos doentes do grupo de azacitidina que eram dependentes de transfusões de plaquetas no início do estudo, 40,6 % (IC 95 % = 30,9; 50,8) destes doentes tornaram-se independentes de transfusões de plaquetas durante o período de tratamento em comparação com 29,3 % (IC 95 % = 19,7; 40,4) dos doentes nos grupos combinados dos CCR. Nos doentes que eram dependentes de transfusões de plaquetas no início do estudo e que atingiram independência das transfusões durante o tratamento, a duração mediana de independência das transfusões de plaquetas foi de 10,8 meses no grupo do azacitidina e de 19,2 meses no grupo dos CCR.

A qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) foi avaliada utilizando o questionário de qualidade de vida da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Os dados de HRQoL puderam ser analisados para um subgrupo da população do ensaio. Apesar da análise apresentar limitações, os dados disponíveis sugerem que os doentes não sofrem uma deterioração significativa da qualidade de vida durante o tratamento com azacitidina.

População pediátrica

O Estudo AZA-JMML-001 foi um estudo de Fase 2 internacional, multicêntrico e aberto realizado de forma a avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e atividade de Azacitidina betapharm administrado antes da TCEH em doentes pediátricos com SMD ou LMMJ avançadas diagnosticadas recentemente. O objetivo principal do estudo clínico foi avaliar o efeito de Azacitidina betapharm na taxa de resposta aquando do Ciclo 3, Dia 28.

Os doentes (SMD, $n = 10$; LMMJ, $n = 18$, idade compreendida entre 3 meses e 15 anos; 71% do sexo masculino) foram tratados diariamente com 75 mg/m² de Azacitidina betapharm administrado por via intravenosa nos Dias 1 a 7 de um ciclo de 28 dias, por um mínimo de 3 ciclos e um máximo de 6

ciclos.

A inscrição no segmento de SMD do estudo foi interrompida após serem atingidos 10 doentes com MDS devido a falta de eficácia: não foram registadas respostas confirmadas nos 10 doentes.

No segmento de LMMJ, 18 doentes (13 com mutações somáticas em PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS e 1 diagnóstico clínico de neurofibromatose tipo 1 [NF-1]) foram inscritos no estudo. Dezassexto doentes finalizaram 3 ciclos de terapia e 5 desses doentes finalizaram 6 ciclos. Um total de 11 doentes com LMMJ atingiram resposta clínica no Ciclo 3, dia 28, e, desses 11 doentes, 9 (50% do total) atingiram resposta clínica confirmada (3 doentes com cRC e 6 doentes com cRP). De entre a coorte de doentes com LMMJ tratados com Azacitidina betapharm, 7 (43,8%) dos doentes atingiram uma resposta de plaquetas sustida (contagens $\geq 100 \times 10^9 /l$) e 7 (43,8%) doentes tiveram necessidade de transfusões aquando da TCEH. 17 de 18 doentes prosseguiram para TCEH.

Devido ao desenho do estudo (número reduzido de doentes e vários fatores de confusão), não é possível concluir a partir deste estudo clínico se a administração de Azacitidina betapharm antes da TCEH melhora a sobrevivência de doentes com LMMJ.

O Estudo AZA-AML-004 foi um estudo de Fase 2, multicêntrico e sem ocultação, para avaliar a segurança, a farmacodinamia e a eficácia de Azacitidina betapharm em comparação com a ausência de tratamento anticancerígeno em crianças e adultos jovens com LMA em recidiva molecular após RC1.

Sete doentes (mediana da idade de 6,7 anos [no intervalo de 2 a 12 anos]; 71,4% do sexo masculino) foram tratados diariamente com Azacitidina betapharm intravenoso 100 mg/m², nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias durante um máximo de 3 ciclos.

Cinco doentes tiveram uma avaliação da doença residual mínima (minimal residual disease, DRM) no 84.º dia, com 4 doentes a atingir estabilização molecular (n = 3) ou melhoria molecular (n = 1) e 1 doente teve uma recaída clínica. Seis de 7 doentes (90% [95% IC = 0,4; 1,0]) tratados com azacitidina foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCTH).

Devido ao número reduzido da amostra, a eficácia de Azacitidina betapharm em LMA pediátrica não pode ser estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração subcutânea de uma dose única de 75 mg/m², a azacitidina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas de azacitidina de 750 ng/ml \pm 403 ng/ml a ocorrerem meia hora após a administração (o primeiro ponto de colheita). A biodisponibilidade absoluta da azacitidina após administração subcutânea em relação à administração intravenosa (doses únicas de 75 mg/m²) foi aproximadamente de 89 % com base na área sob a curva (AUC).

A área sob a curva e a concentração plasmática máxima (C_{max}) da administração subcutânea de azacitidina foram aproximadamente proporcionais no intervalo de doses de 25 a 100 mg/m².

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição foi de 76 l \pm 26 l e a depuração sistémica foi de 147 l/h \pm 47 l/h.

Biotransformação

Com base em dados *in vitro*, o metabolismo da azacitidina não parece ser mediado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYPs) e pelas UDP-glucuronosiltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs) e glutationa-transferases (GSTs).

A azacitidina é sujeita a hidrólise espontânea e a desaminação mediada por uma citidina desaminase. Em frações S9 de fígado humano, a formação de metabolitos foi independente do NADPH implicando

que o metabolismo da azacitidina não era mediado pelas isoenzimas do citocromo P450. Um estudo *in vitro* da azacitidina, em culturas de hepatócitos humanos, indica que em concentrações de 1,0 µM a 100 µM (isto é, até aproximadamente 30 vezes mais elevadas do que as concentrações clinicamente praticáveis), a azacitidina não induz as CYP 1A2, 2C19, 3A4 ou 3A5. Em estudos efetuados para avaliar a inibição de uma série de isoenzimas do P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), a azacitidina até 100 µM não produziu inibição. Portanto, a indução ou a inibição das enzimas CYP pela azacitidina em concentrações clinicamente praticáveis é improvável.

Eliminação

A azacitidina é eliminada rapidamente do plasma com uma semivida de eliminação média ($t_{1/2}$) após administração subcutânea de 41 ± 8 minutos. Não ocorre acumulação após administração subcutânea de 75 mg/m² de azacitidina uma vez por dia durante 7 dias. A excreção urinária é a principal via de eliminação da azacitidina e/ou dos seus metabolitos. Após administração intravenosa e subcutânea de ¹⁴C-azacitidina, foi recuperada na urina, respetivamente, 85 % e 50 % da radioatividade administrada, enquanto que < 1 % foi recuperado nas fezes.

Populações especiais

Não foram realizados estudos formais sobre os efeitos do compromisso hepático (ver secção 4.2), sexo, idade ou raça na farmacocinética da azacitidina.

População pediátrica

No Estudo AZA-JMML-001, a análise farmacocinética foi determinada a partir de 10 doentes pediátricos com SMD e 18 doentes pediátricos com LMMJ no Dia 7 do Ciclo 1 (ver secção 5.1). A idade mediana (intervalo) foi de 13,3 (1,9-15) anos nos doentes com SMD, e 2,1 (0,2-6,9) anos nos doentes com LMMJ.

Azacitidine betapharm atingiu rapidamente a C_{max} num período de 0,083 horas após a administração intravenosa de uma dose de 75 mg/m² em ambas as populações (SMD e LMMJ). A média geométrica da C_{max} foi de 1797,5 e 1066,3 ng/ml, e a média geométrica da AUC_{0-∞} foi de 606,9 e 250,2 ng·h/ml para doentes com SMD e LMMJ, respetivamente. A média geométrica do volume de distribuição em doentes com SMD e LMMJ foi de 103,9 e 61,1 l, respetivamente. A exposição plasmática total de azacitidine betapharm foi aparentemente superior em doentes com SMD; no entanto, denotou-se uma variabilidade entre doentes moderada a elevada tanto para a AUC como para a C_{max}.

A média geométrica do $t_{1/2}$ foi de 0,4 e 0,3 horas e a média geométrica da depuração foi de 166,4 e 148,3 L/h para SMD e LMMJ, respetivamente.

Os dados farmacocinéticos do Estudo AZA-LMMJ-001 foram agregados e comparados aos dados farmacocinéticos de 6 doentes adultos com SMD, aos quais foram administrados 75 mg/m² de azacitidine betapharm por via intravenosa no Estudo AZA-2002-BA-002. A C_{max} e AUC_{0-t} médias de azacitidine betapharm foram semelhantes entre os doentes adultos e pediátricos após administração intravenosa (2750 ng/ml comparativamente a 2841 ng/ml e 1025 ng·h/ml comparativamente a 881,1 ng·h/ml, respetivamente).

No Estudo AZA-LMA-004, a análise farmacocinética foi determinada a partir de 6 dos 7 doentes pediátricos, que tinham, pelo menos, uma concentração farmacocinética pós-dose mensurável (ver secção 5.1). A mediana da idade (intervalo) dos doentes com LMA foi de 6,7 (2-12) anos.

Após doses múltiplas de 100 mg/m², as médias geométricas para C_{max} e AUC_{0-tau} no Ciclo 1, Dia 7, foram 1557 ng/ml e 899,6 ng·h/ml, respetivamente, tendo-se observado uma elevada variabilidade entre indivíduos (CV% de 201,6% e 87,8%, respetivamente). A azacitidina atingiu rapidamente C_{max}, com mediana do tempo de 0,090 horas após administração intravenosa e diminuiu com uma média geométrica $t_{1/2}$ de 0,380 horas. As médias geométricas de depuração e de volume de distribuição foram 127,2 l/h e 70,2 l, respetivamente.

A exposição farmacocinética (azacitidina) observada em crianças com LMA em recidiva molecular após RC1 foi comparável à exposição de dados agrupados de 10 crianças com SMD e 18 crianças com

LMMJ e também comparável à exposição de azacitidina em adultos com SMD.

Compromisso renal

O compromisso renal não tem um efeito importante na exposição farmacocinética da azacitidina após administrações únicas e múltiplas por via subcutânea. Após a administração subcutânea de uma dose única de 75 mg/m², os valores de exposição médios (AUC e C_{max}) em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave estavam aumentados 11 % a 21 %, 15 % a 27 % e 41 % a 66 %, respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Contudo, a exposição encontrava-se no mesmo intervalo geral de exposições observado em indivíduos com função renal normal. A azacitidina pode ser administrada a doentes com compromisso renal sem um ajuste posológico inicial desde que estes doentes sejam monitorizados para deteção de toxicidade porque a azacitidina e/ou os seus metabolitos são excretados principalmente pelo rim.

Farmacogenómica

O efeito de polimorfismos conhecidos de citidina desaminases no metabolismo da azacitidina não foi formalmente investigado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A azacitidina induz tanto mutações genéticas como anomalias cromossómicas em sistemas de células bacterianas e mamíferas *in vitro*. A carcinogenicidade potencial da azacitidina foi avaliada em ratinhos e ratos. A azacitidina induziu tumores do sistema hematopoiético em ratinhos fêmea, quando administrada por via intraperitoneal 3 vezes por semana durante 52 semanas. Uma maior incidência de tumores do sistema linforeticular, pulmão, glândula mamária e pele foi observada em ratinhos tratados com azacitidina administrada por via intraperitoneal durante 50 semanas. Um estudo de tumorigenicidade em ratos revelou uma maior incidência de tumores testiculares.

Estudos de embriotoxicidade precoce em ratinhos revelaram uma frequência de 44 % de morte embrionária intrauterina (reabsorção aumentada) após injeção intraperitoneal única de azacitidina durante a organogénese. Detetaram-se anomalias do desenvolvimento a nível cerebral em ratinhos a que se administrou azacitidina antes ou na altura do encerramento da abóbada palatina. A azacitidina não causou reações adversas em ratos quando administrada na fase pré-implantação, mas foi claramente embriotóxica quando administrada durante a organogénese. As anomalias fetais durante a organogénese, em ratos, incluíram: anomalias do SNC (exencefalia/encefalocelo), anomalias dos membros (micromelia, pé boto, sindactilia, oligodactilia) e outras (microftalmia, micrognatia, gastroquise, edema e anomalias das costelas).

A administração de azacitidina a ratinhos macho antes do acasalamento com ratinhos fêmea não tratados resultou numa diminuição da fertilidade e perda de descendência durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal subsequente. O tratamento de ratos macho resultou numa diminuição do peso dos testículos e dos epidídimos, na diminuição das contagens de espermatozoides, em taxas de gravidez diminuídas e no aumento de embriões anormais e da perda de embriões nas fêmeas acasaladas (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6. 6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis com pó não aberto:

3 anos.

Após reconstituição:

Quando Azacitidina betapharm é reconstituído com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, a estabilidade química e física do medicamento reconstituído em uso foi demonstrada a 25 °C durante 45 minutos e entre 2 °C e 8 °C durante 8 horas.

O prazo de validade do medicamento reconstituído pode ser prolongado reconstituindo-o com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C). Quando Azacitidina betapharm é reconstituído com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C), a estabilidade química e física do medicamento reconstituído em uso foi demonstrada entre 2 °C e 8 °C durante 22 horas.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 8 horas entre 2 °C e 8 °C, quando reconstituído com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, ou não mais de 22 horas quando reconstituído com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para condições de conservação do medicamento, após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro (tipo I) transparente fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo e uma cápsula de abertura fácil contendo 100 mg de azacitidina.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Recomendações para o manuseamento seguro

Azacitidina betapharm é um medicamento citotóxico e, como com outros compostos potencialmente tóxicos, devem tomar-se precauções durante o manuseamento e preparação das suspensões de azacitidina. Devem utilizar-se os procedimentos adequados para o manuseamento e preparação de medicamentos antineoplásicos.

Se a azacitidina reconstituída entrar em contacto com a pele, lave imediatamente e muito bem com água e sabão. Se entrar em contacto com membranas mucosas, lave muito bem com água.

Procedimento de reconstituição

Azacitidina betapharm deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis. O prazo de validade do medicamento reconstituído pode ser prolongado reconstituindo-o com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C). Os pormenores sobre a conservação do medicamento reconstituído são fornecidos abaixo.

1. Devem reunir-se os seguintes acessórios:
frasco(s) para injetáveis com azacitidina, frasco(s) para injetáveis com água para preparações injetáveis, luvas cirúrgicas não esterilizadas, toalhetes com álcool, seringa(s) para injeção de 5 ml com agulha(s).
2. Devem retirar-se 4 ml de água para preparações injetáveis com a seringa, certificando-se de que elimina todo o ar retido na seringa.
3. A agulha da seringa contendo 4 ml de água para preparações injetáveis deve ser introduzida através da rolha de borracha do frasco para injetáveis com azacitidina seguida da injeção da

- água para preparações injetáveis no frasco.
- Após remoção da seringa e da agulha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até se obter uma suspensão turva uniforme. Após reconstituição, cada ml de suspensão conterá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). O medicamento reconstituído é uma suspensão turva, homogénea, sem aglomerados. A suspensão deve ser eliminada se contiver partículas grandes ou aglomerados. Não filtrar a suspensão após reconstituição visto que a filtração pode remover a substância ativa. Deve ter-se em consideração que alguns adaptadores, espigões e sistemas fechados têm filtros; portanto, estes sistemas não devem ser utilizados para administração do medicamento após a reconstituição.
 - Deve limpar-se a rolha de borracha e introduzir-se uma nova seringa com agulha no frasco para injetáveis. Nesta altura, o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, certificando-se de que a ponta da agulha está abaixo do nível do líquido. Deve então puxar-se o êmbolo para retirar a quantidade de medicamento necessária para perfazer a dose correta, certificando-se de que elimina todo o ar retido na seringa. A seringa com a agulha deve então ser retirada do frasco para injetáveis e a agulha eliminada.
 - Depois, uma nova agulha subcutânea (recomenda-se uma agulha de calibre 25) deve ser introduzida com firmeza na seringa. A agulha não deve ser irrigada antes da injeção, a fim de diminuir a incidência de reações locais no local de injeção.
 - Se for necessário mais do que um frasco para injetáveis, devem repetir-se todos os passos acima descritos para a preparação da suspensão. Para doses que requeiram mais do que 1 frasco para injetáveis, a dose deve ser igualmente dividida, por ex., dose de 150 mg = 6 ml, 2 seringas com 3 ml em cada seringa. Devido à retenção no frasco para injetáveis e na agulha, pode não ser viável retirar a totalidade da suspensão do frasco para injetáveis.
 - O conteúdo da seringa de administração deve ser ressuspendido imediatamente antes da administração. A seringa com a suspensão reconstituída deve aguardar até 30 minutos antes da administração para que a temperatura da seringa atinja a temperatura ambiente de aproximadamente 20 °C a 25 °C. Se o tempo decorrido for superior a 30 minutos, a suspensão deve ser eliminada de maneira adequada e preparada uma nova dose. Para efetuar a ressusensão, role vigorosamente a seringa entre as palmas das mãos até obter uma suspensão turva, uniforme. A suspensão deve ser eliminada se contiver partículas grandes ou aglomerados.

Conservação do medicamento reconstituído

Para condições de conservação do medicamento, após reconstituição, ver secção 6.3.

Cálculo de uma dose individual

A dose total de acordo com a área de superfície corporal (ASC) pode ser calculada como se segue:

$$\text{Dose total (mg)} = \text{dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC (m}^2\text{)}$$

A tabela seguinte é apresentada apenas a título de exemplo sobre como calcular doses individuais de azacitidina com base num valor médio da ASC de 1,8 m².

Dose mg/m ² (% da dose inicial recomendada)	Dose total baseada no valor da área de superfície corporal de 1,8 m ²	Número de frascos para injetáveis necessários	Volume total de suspensão reconstituída necessário para injeção subcutânea
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 frascos para injetáveis	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 frasco para injetáveis	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 frasco para injetáveis	1,8 ml

Modo de administração

Azacitidina betapharm reconstituído deve ser injetado por via subcutânea (introduzir a agulha num ângulo de 45° a 90°) utilizando uma agulha de calibre 25 no braço, coxa ou abdómen.

Doses superiores a 4 ml devem ser injetadas em dois locais separados.

Deve efetuar-se a rotação dos locais de injeção. As injeções seguintes devem ser administradas pelo menos a 2,5 cm do local anterior e nunca em zonas com dor, equimose, rubor ou endurecimento do local.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1416/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Azacitidina betapharm 25 mg/ml pó para suspensão injetável
azacitidina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de azacitidina. Após reconstituição, cada ml de suspensão contém 25 mg de azacitidina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém manitol.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão injetável.
1 frasco para injetáveis - 100 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para administração única. Agitar vigorosamente a suspensão antes da administração.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Ler o folheto informativo para obter informações sobre o prazo de validade do medicamento reconstituído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1416/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Azacitidina betapharm 25 mg/ml pó para suspensão injetável
azacitidina
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Azacitidina betapharm 25 mg/ml pó para suspensão injetável azacitidina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Azacitidina betapharm e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Azacitidina betapharm
3. Como utilizar Azacitidina betapharm
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Azacitidina betapharm
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Azacitidina betapharm e para que é utilizado

O que é Azacitidina betapharm

Azacitidina betapharm é um agente anti-cancerígeno que pertence a um grupo de medicamentos chamados “antimetabolitos”. Azacitidina betapharm contém a substância ativa “azacitidina”.

Para que é utilizado Azacitidina betapharm

Azacitidina betapharm é utilizado em adultos que não podem ser submetidos a uma transplantação de células estaminais para tratar:

- síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco mais elevado.
- leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- leucemia mieloide aguda (LMA).

Estas doenças afetam a medula óssea e podem causar problemas com a produção normal de células no sangue.

Como atua Azacitidina betapharm

Azacitidina betapharm atua impedindo o crescimento das células tumorais. A azacitidina incorpora-se no material genético das células (ácido ribonucleico (ARN) e ácido desoxirribonucleico (ADN)). Pensa-se que atua alterando a maneira como as células “ligam” e “desligam” os genes e também interferindo com a produção de novo ARN e ADN. Pensa-se que estas ações podem corrigir problemas com o desenvolvimento e o crescimento de células sanguíneas jovens na medula óssea que causam doenças mielodisplásicas e também matar as células tumorais na leucemia.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tem quaisquer dúvidas sobre como atua Azacitidina betapharm ou porque é que este medicamento lhe foi receitado.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Azacitidina betapharm

Não utilize Azacitidina betapharm

- se tem alergia à azacitidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um cancro avançado do fígado.
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Azacitidina betapharm:

- se tem uma diminuição da contagem de plaquetas e de glóbulos vermelhos ou brancos.
- se tem uma doença do rim.
- se tem uma doença do fígado.
- se alguma vez teve uma doença cardíaca ou ataque cardíaco ou antecedentes de doença pulmonar

Azacitidina betapharm pode causar uma reação imunitária grave chamada ‘síndrome de diferenciação’ (ver secção 4)

Análises ao sangue

Terá de fazer análises ao sangue antes de começar o tratamento com Azacitidina betapharm e no início de cada período de tratamento (chamado um “ciclo”). Estas análises são feitas para verificar que tem o número suficiente de células do sangue e que o seu fígado e rins estão a funcionar bem.

Crianças e adolescentes

Azacitidina betapharm não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Azacitidina betapharm

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Esta informação é necessária porque Azacitidina betapharm pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Azacitidina betapharm atua.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não deve utilizar Azacitidina betapharm durante a gravidez porque pode ser nocivo para o bebé. Utilize um método de contraceção eficaz durante o tratamento com Azacitidina betapharm e nos 3 meses seguintes. Informe imediatamente o seu médico se engravidar durante o tratamento com Azacitidina betapharm.

Amamentação

Não pode utilizar Azacitidina betapharm se estiver a amamentar. Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano.

Fertilidade

Os homens não devem conceber uma criança durante o tratamento com Azacitidina betapharm. Utilize um método de contraceção eficaz durante o tratamento com este medicamento e nos 3 meses após o tratamento.

Fale com o seu médico se quiser conservar o seu sémen antes de iniciar este tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se tiver efeitos secundários, como por exemplo, cansaço.

3. Como utilizar Azacitidina betapharm

Antes de lhe administrar Azacitidina betapharm, o seu médico administrar-lhe-á outro medicamento para evitar náuseas e vômitos no início de cada ciclo de tratamento.

- A dose recomendada é de 75 mg por m² da área de superfície corporal. O seu médico irá decidir a dose deste medicamento, dependendo do seu estado geral, altura e peso. O seu médico controlará o seu progresso e pode mudar a dose se necessário.
- Azacitidina betapharm ser-lhe-á administrado todos os dias durante uma semana, seguindo-se um período de descanso de 3 semanas. Este “ciclo de tratamento” será repetido todas as 4 semanas. Normalmente será submetido a pelo menos 6 ciclos de tratamento.

Este medicamento ser-lhe-á administrado sob a forma de uma injeção sob a pele (por via subcutânea) por um médico ou enfermeiro. Pode ser-lhe administrado sob a pele na coxa, barriga ou braço.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos secundários:

- **Sonolência, tremores, coloração amarelada da pele, inchaço da barriga e formação de nódoas negras com facilidade.** Estes podem ser sintomas de insuficiência hepática e podem constituir perigo de vida.
- **Inchaço das pernas e dos pés, dores de costas, diminuição da quantidade de urina, aumento da sede, pulsação rápida, tonturas e náuseas, vômitos ou diminuição do apetite e sensação de confusão, inquietude ou fadiga.** Estes podem ser sintomas de insuficiência renal e podem constituir perigo de vida.
- **Febre.** Esta poderá ser devida a uma infeção em consequência de ter níveis baixos de glóbulos brancos, o que poderá constituir perigo de vida.
- **Dor no peito ou falta de ar que podem ser acompanhadas de febre.** Estas podem ser devidas a uma infeção dos pulmões chamada “pneumonia” e pode constituir perigo de vida.
- **Perda de sangue.** Como por exemplo sangue nas fezes devido a perda de sangue no estômago ou nos intestinos, ou como por exemplo uma hemorragia na sua cabeça. Estes poderão ser sintomas de níveis baixos de plaquetas no seu sangue.
- **Dificuldade em respirar, inchaço dos lábios, comichão ou lesão na pele.** Estes podem ser devidos a uma reação alérgica (de hipersensibilidade).

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Diminuição da contagem de glóbulos vermelhos (anemia). Pode sentir-se cansado e pálido.
- Diminuição da contagem de glóbulos brancos. Esta diminuição pode ser acompanhada por febre. Tem mais possibilidades de ter infeções.
- Contagem das plaquetas baixa (trombocitopenia). Tem mais tendência para sangrar e fazer nódoas negras.
- Prisão de ventre, diarreia, náuseas, vômitos.
- Pneumonia.
- Dor no peito, falta de ar.
- Cansaço (fadiga).
- Reação no local da injeção, que inclui vermelhidão, dor ou uma reação da pele.
- Perda de apetite.
- Dores nas articulações.
- Formação de nódoas negras.
- Lesão na pele.
- Manchas vermelhas ou roxas sob a pele.
- Dor de barriga (dor abdominal).

- Comichão.
- Febre.
- Dores no nariz e garganta.
- Tonturas.
- Dores de cabeça.
- Dificuldade em dormir (insónias).
- Sangrar do nariz (epistaxe).
- Dores musculares.
- Fraqueza (astenia).
- Perda de peso.
- Níveis baixos de potássio no sangue.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Perda de sangue no interior da cabeça.
- Uma infecção do sangue causada por bactérias (sépsis). Esta pode ser devida aos níveis baixos de glóbulos brancos no sangue.
- Falência da medula óssea. Pode causar níveis baixos de glóbulos vermelhos e brancos e de plaquetas.
- Um tipo de anemia na qual o número de glóbulos vermelhos e brancos e de plaquetas está diminuído.
- Uma infecção na urina.
- Uma infecção por vírus que causa feridas nos lábios (herpes labial).
- Perda de sangue nas gengivas, perda de sangue no estômago ou intestino, perda de sangue a nível do ânus causada por hemorroidas (perda de sangue hemorroidal), perda de sangue nos olhos, perda de sangue por baixo da pele ou no seu interior (hematoma).
- Sangue na urina.
- Úlceras da boca ou língua.
- Alterações da pele no local de injeção. Estas incluem inchaço, um caroço duro, nódoas negras, perda de sangue no interior da pele (hematoma), lesão na pele, comichão e alterações da cor da pele.
- Vermelhidão da pele.
- Infecção da pele (celulite).
- Uma infecção do nariz ou da garganta ou dores de garganta.
- Dores nos seios nasais ou corrimento nasal (sinusite).
- Tensão arterial alta ou baixa (hipertensão ou hipotensão).
- Ter falta de ar ao movimentar-se.
- Dor na garganta e laringe.
- Indigestão.
- Letargia.
- Sensação geral de mal-estar.
- Ansiedade.
- Estar confuso.
- Queda de cabelo.
- Insuficiência renal.
- Desidratação.
- Revestimento branco na língua, no interior das bochechas e, por vezes, no céu da boca, nas gengivas e nas amígdalas (infecção oral fúngica).
- Desmaios.
- Descida da tensão arterial quando de pé (hipotensão ortostática) levando a tonturas quando se movimenta para uma posição de pé ou sentada.
- Sonolência.
- Hemorragia devido a uma linha de cateter.
- Uma doença que afeta os intestinos que pode resultar em febre, vômitos e dor de estômago (diverticulite).
- Líquido em redor dos pulmões (derrame da pleura).
- Arrepios.
- Espasmos musculares.

- Reação na pele protuberante e com comichão (urticária).
- Acumulação de líquido em redor do coração (derrame pericárdico).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Reação alérgica (de hipersensibilidade).
- Tremores.
- Insuficiência hepática
- Aparecimento de grandes manchas na pele, com relevo e dolorosas, de cor de ameixa e febre
- Ulceração dolorosa da pele (piodermite gangrenosa).
- Inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite).

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Tosse seca.
- Inchaço indolor nas pontas dos dedos (hipocratismo digital).
- Síndrome de lise tumoral – complicações metabólicas que ocorrem durante o tratamento do cancro e por vezes mesmo na ausência de tratamento. Estas complicações são provocadas pelos produtos resultantes da morte das células tumorais e podem incluir os seguintes efeitos: alterações na bioquímica sanguínea; níveis elevados de potássio, fósforo, ácido úrico e níveis baixos de cálcio levando a alterações na função renal, ritmo cardíaco, crises epiléticas e por vezes à morte.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Infecção das camadas mais profundas da pele, que alastra rapidamente danificando a pele e os tecidos, e que pode causar risco de vida (fascíte necrosante).
- Reação imunitária grave (síndrome de diferenciação) que pode causar febre, tosse, dificuldade em respirar, erupção cutânea, urina diminuída, tensão baixa do sangue (hipotensão), inchaço dos braços ou pernas e ganho de peso rápido.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Azacitidina betapharm

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro são responsáveis pela conservação de Azacitidina betapharm. Também são responsáveis pela preparação e eliminação correta de Azacitidina betapharm não utilizado.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para frascos para injetáveis não abertos deste medicamento – não existem condições especiais de conservação.

Para utilização imediata

Uma vez preparada, a suspensão deve ser administrada no prazo de 45 minutos.

Para utilização posterior

Quando a suspensão de Azacitidina betapharm é preparada com água para preparações injetáveis que

não foi refrigerada, a suspensão deve ser colocada no frigorífico (2 °C a 8 °C) imediatamente após a sua preparação e mantida refrigerada durante um máximo de 8 horas.
Quando a suspensão de Azacitidina betapharm é preparada com água para preparações injetáveis que foi conservada no frigorífico (2 °C a 8 °C), a suspensão deve ser colocada no frigorífico (2 °C a 8 °C) imediatamente após a sua preparação e mantida refrigerada durante um máximo de 22 horas.

A suspensão deve atingir a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 30 minutos antes da administração.

A suspensão deve ser eliminada caso estejam presentes partículas de grandes dimensões.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Azacitidina betapharm

- A substância ativa é a azacitidina. Um frasco para injetáveis contém 100 mg de azacitidina. Após reconstituição com 4 ml de água para preparações injetáveis, a suspensão reconstituída contém 25 mg/ml de azacitidina.
- O outro componente é o manitol (E 421).

Qual o aspeto de Azacitidina betapharm e conteúdo da embalagem

Azacitidina betapharm é um pó branco a esbranquiçado para suspensão injetável e é apresentado num frasco para injetáveis de vidro que contém 100 mg de azacitidina. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Deutschland

betapharm Arzneimittel GmbH

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH

Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Eesti
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ελλάδα
betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España
Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

France
Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 25
bertrandduval@drreddys.com

Hrvatska
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ireland
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland
betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia
Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος
betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0

Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Norge
betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Österreich
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Polska
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România
Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5th floor
Bucharest 1
014142-RO
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Slovenija
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland
betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

info@betapharm.de

United Kingdom (Northern Ireland)

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited

6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire

HU17 0LD Beverley

Tel: + 44(0)1482 389858

customerseviceuk@drredys.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Recomendações para o manuseamento seguro

Azacitidina betapharm é um medicamento citotóxico e, como com outros compostos potencialmente tóxicos, devem tomar-se precauções durante o manuseamento e preparação das suspensões de azacitidina. Devem utilizar-se os procedimentos adequados para o manuseamento e preparação de medicamentos antineoplásicos.

Se a azacitidina reconstituída entrar em contacto com a pele, lave imediatamente e muito bem com água e sabão. Se entrar em contacto com membranas mucosas, lave muito bem com água.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados abaixo (ver “Procedimento de reconstituição”).

Procedimento de reconstituição

Azacitidina betapharm deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis. O prazo de validade do medicamento reconstituído pode ser prolongado reconstituindo-o com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C). Os pormenores sobre a conservação do medicamento reconstituído são fornecidos abaixo.

1. Devem reunir-se os seguintes acessórios:
frasco(s) para injetáveis com azacitidina, frasco(s) para injetáveis com água para preparações injetáveis, luvas cirúrgicas não esterilizadas, toalhetes com álcool, seringa(s) para injeção de 5 ml com agulha(s).
2. Devem retirar-se 4 ml de água para preparações injetáveis com a seringa, certificando-se de que elimina todo o ar retido na seringa.
3. A agulha da seringa contendo 4 ml de água para preparações injetáveis deve ser introduzida através da rolha de borracha do frasco para injetáveis com azacitidina seguida da injeção da água para preparações injetáveis no frasco.
4. Após remoção da seringa e da agulha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até se obter uma suspensão turva uniforme. Após reconstituição, cada ml de suspensão conterá 25 mg de azacitidina (100 mg/4 ml). O medicamento reconstituído é uma suspensão turva, homogénea, sem aglomerados. A suspensão deve ser eliminada se contiver partículas grandes ou aglomerados. Não filtrar a suspensão após reconstituição visto que a filtração pode remover a substância ativa. Deve ter-se em consideração que alguns adaptadores, espigões e sistemas fechados têm filtros; portanto, estes sistemas não devem ser utilizados para administração do medicamento após a reconstituição.
5. Deve limpar-se a rolha de borracha e introduzir-se uma nova seringa com agulha no frasco para injetáveis. Nesta altura, o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, certificando-se de que a ponta da agulha está abaixo do nível do líquido. Deve então puxar-se o

êmbolo para retirar a quantidade de medicamento necessária para perfazer a dose correta, certificando-se de que elimina todo o ar retido na seringa. A seringa com a agulha deve então ser retirada do frasco para injetáveis e a agulha eliminada.

6. Depois, uma nova agulha subcutânea (recomenda-se uma agulha de calibre 25) deve ser introduzida com firmeza na seringa. A agulha não deve ser irrigada antes da injeção, a fim de diminuir a incidência de reações locais no local de injeção.
7. Se for necessário mais do que um frasco para injetáveis, devem repetir-se todos os passos acima descritos para a preparação da suspensão. Para doses que requeiram mais do que 1 frasco para injetáveis, a dose deve ser igualmente dividida, por ex., dose de 150 mg = 6 ml, 2 seringas com 3 ml em cada seringa. Devido à retenção no frasco para injetáveis e na agulha, pode não ser viável retirar a totalidade da suspensão do frasco para injetáveis.
8. O conteúdo da seringa de administração deve ser ressuspensionado imediatamente antes da administração. A temperatura da suspensão na altura de injeção deve ser aproximadamente de 20 °C a 25 °C. Para efetuar a ressuspensão, role vigorosamente a seringa entre as palmas das mãos até obter uma suspensão turva, uniforme. A suspensão deve ser eliminada se contiver partículas grandes ou aglomerados.

Conservação do medicamento reconstituído

Para utilização imediata:

A suspensão da Azacitidina betapharm pode ser preparada imediatamente antes da utilização e a suspensão reconstituída deve ser administrada num período de 45 minutos. Se o tempo decorrido for superior a 45 minutos, a suspensão reconstituída deve ser eliminada de maneira adequada e preparada uma nova dose.

Para utilização posterior:

Ao reconstituir com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, a suspensão reconstituída deve ser colocada no frigorífico (2 °C a 8 °C) imediatamente após a reconstituição e mantida no frigorífico durante um máximo de 8 horas. Se o tempo decorrido no frigorífico for superior a 8 horas, a suspensão deve ser eliminada de maneira adequada e preparada uma nova dose.

Ao reconstituir com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C), a suspensão reconstituída deve ser colocada no frigorífico (2 °C a 8 °C) imediatamente após reconstituição e mantida no frigorífico durante um máximo de 22 horas. Se o tempo decorrido no frigorífico for superior a 22 horas, a suspensão deve ser eliminada de maneira adequada e preparada uma nova dose.

A seringa com a suspensão reconstituída deve aguardar até 30 minutos antes da administração para que a temperatura da seringa atinja a temperatura ambiente de aproximadamente 20 °C a 25 °C. Se o tempo decorrido for superior a 30 minutos, a suspensão deve ser eliminada de maneira adequada e preparada uma nova dose.

Cálculo de uma dose individual

A dose total de acordo com a área de superfície corporal (ASC) pode ser calculada como se segue:

$$\text{Dose total (mg)} = \text{dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC (m}^2\text{)}$$

A tabela seguinte é apresentada apenas a título de exemplo sobre como calcular doses individuais de azacitidina com base num valor médio da ASC de 1,8 m².

Dose mg/m ² (% da dose inicial recomendada)	Dose total baseada no valor da área de superfície corporal de 1,8 m ²	Número de frascos para injetáveis necessários	Volume total de suspensão reconstituída necessário para injeção subcutânea
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 frascos para injetáveis	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 frasco para injetáveis	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 frasco para injetáveis	1,8 ml

Modo de administração

Não filtrar a suspensão após a reconstituição.

Azacitidina betapharm reconstituído deve ser injetado por via subcutânea (introduzir a agulha num ângulo de 45° a 90°) utilizando uma agulha de calibre 25 no braço, coxa ou abdómen.

Doses superiores a 4 ml devem ser injetadas em dois locais separados.

Deve efetuar-se a rotação dos locais de injeção. As injeções seguintes devem ser administradas pelo menos a 2,5 cm do local anterior e nunca em zonas com dor, equimose, rubor ou endurecimento do local.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.