

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Azacitidina Kabi 25 mg/ml pó para suspensão injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis 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 branco a quase branco ou aglomerado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Azacitidina Kabi 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 10-29% 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 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/m<sup>2</sup> 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.

Azacitidina não deve ser usado de forma intercambiável com azacitidina oral. Devido a diferenças na exposição, as recomendações de dose e esquema para azacitidina oral são diferentes daquelas para azacitidina injetável. Recomenda-se que os profissionais de saúde verifiquem o nome do medicamento, a dose e a via de administração.

#### 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 +  $(0,5 \times [Contagem\ inicial - contagem\ de\ nadir])$ ).

*Doentes sem diminuição das contagens sanguíneas iniciais (isto é, glóbulos brancos  $\geq 3,0 \times 10^9/l$ , 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, 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 contagem 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 +  $(0,5 \times [contagem\ inicial - contagem\ de\ nadir])$

*Doentes com diminuição das contagens sanguíneas iniciais (isto é, glóbulos brancos  $< 3,0 \times 10^9/l$  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, se a diminuição de glóbulos brancos, 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 glóbulos brancos, 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 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* $\leq 21$ 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 do ciclo seguinte deve voltar a ser de 28 dias.

### Populações especiais

#### *Doentes 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  $\geq 2$  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 compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4). Os doentes com compromisso hepático grave devem ser monitorizados cuidadosamente para deteção de acontecimentos adversos. Não se recomenda uma modificação específica da dose inicial em doentes com compromisso hepático antes do início do tratamento; as modificações subsequentes da dose devem ser efetuadas com base nos valores laboratoriais hematológicos. Azacitidina 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 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 Kabi 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.

### Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais em doentes com compromisso hepático. Em doentes com uma carga tumoral elevada devida a doença metastática foram notificados casos de coma hepático progressivo 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.

### Cardiopatias 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 estudo 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 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 desconforto 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 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 glutathione-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 têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e pelo menos 6 meses após o tratamento. Os homens devem ser aconselhados a não conceber uma criança durante o tratamento e têm de utilizar uma contraceção eficaz durante e pelo menos 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). 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 (20-30% de blastos na medula)*

As reações adversas consideradas como possível ou provavelmente relacionadas com a administração de azacitidina 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 3–4), acontecimentos gastrointestinais (60,6%) incluindo náuseas, vômitos (geralmente de Grau 1–2) 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%), infeção 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ), 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)**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Pneumonia* (incluindo bacteriana, viral e fúngica), Nasofaringite	Sépsis* (incluindo bacteriana, viral e fúngica), Sépsis neutropénica*, Infeção das vias respiratórias (inclui as vias respiratórias superiores e bronquite), Infeção das vias urinárias, Celulite, Diverticulite, Infeção fúngica oral, Sinusite, Faringite, Rinite, Herpes simplex, Infeção na pele			Fasceíte necrosante*
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)</b>					Síndrome de diferenciação*, a
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Neutropenia febril*, Neutropenia*, Neutropenia, Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia	Pancitopenia*, Insuficiência da medula óssea			
<b>Doenças do Sistema imunitário</b>			Reações de hipersensibilidade		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Anorexia, Diminuição do apetite, Hipocaliemia	Desidratação		Síndrome de lise tumoral	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Insónia	Estado confusional, Ansiedade			



<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconhecido</b>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas, Cefaleias	Hemorragia intracraniana*, Síncope, Sonolência, Letargia			
<b>Afeções oculares</b>		Hemorragia ocular, Hemorragia conjuntival			
<b>Cardiopatias</b>		Derrame pericárdico	Pericardite		
<b>Vasculopatias</b>		Hipotensão*, Hipertensão, Hipotensão ortostática, Hematoma			
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do medistino</b>	Dispneia Epistaxe	Derrame pleural, Dispneia de esforço, Dor faringolaríngea		Doença pulmonar intersticial	
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia, Vômitos, Obstipação, Náuseas, Dor abdominal (inclui na parte superior e desconforto no abdômen)	Hemorragia gastrointestinal* (inclui hemorragia na boca), Hemorragia hemorroidal, Estomatite, Hemorragia gengival, Dispepsia			
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Insuficiência hepática*, Coma hepático progressivo		
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Petéquias, Prurido (inclui generalizado), Exantema cutâneo, Equimose	Púrpura, Alopecia, Urticária, Eritema, Exantema cutâneo macular	Dermatose neutrofilica febril aguda, Piodermite gangrenosa		Vasculite cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Artralgia, Dor musculoesquelética (inclui dores nas costas, ossos e nas extremidades)	Espasmos musculares, Mialgia			
<b>Doenças renais e urinárias</b>		Insuficiência renal*, Hematúria, Creatinina sérica elevada	Acidose tubular renal		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	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)	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Diminuição do peso				

\* = raramente foram notificados casos fatais

<sup>a</sup> = 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 de tratamento e tenderam 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 *Infeções* acima.

### *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 hematuria 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, coma hepático progressivo e morte durante o tratamento com azacitidina (ver secção 4.4).

### *Episódios cardíacos*

Dados de um estudo 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  $\geq 85$  anos de idade é limitada (com 14 [5,9%] doentes com  $\geq 85$  anos de idade tratados no Estudo AZA-AML-001).

### *População pediátrica*

28 doentes pediátricos (com idade compreendida entre 1 mês de idade 18 anos de idade) foram tratados com azacitidina 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 azacitidina 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 um 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 azacitidina 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 estudos clínicos. Um doente teve diarreia, náuseas e vômitos após receber uma dose intravenosa única de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, 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.

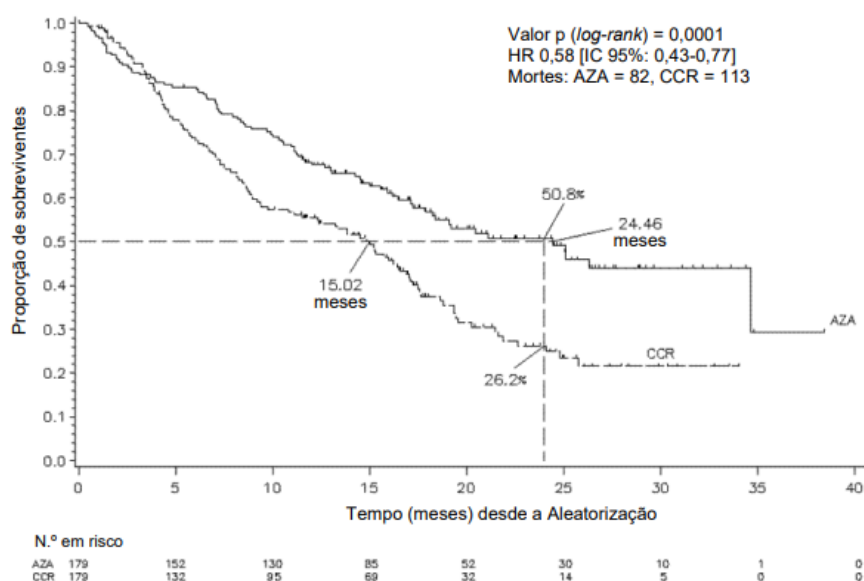
#### Eficácia e segurança clínicas

*População adulta (SMD, LMMC e LMA [20-30% 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 crónica modificada (m-CMML), de acordo com o sistema de classificação Francês Americano Britânico (FAB). Os doentes com AREB-T (21-30% 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 0-2. Os doentes com SMD secundária foram excluídos do estudo. O critério de avaliação primário do estudo foi a sobrevida global. Azacitidina foi administrado numa dose subcutânea de 75 mg/m<sup>2</sup> 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 = 1-39) 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 se analisarem 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 de *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 glóbulos vermelhos e de plaquetas. 45% dos doentes do grupo da azacitidina que no início dependiam de transfusões de glóbulos vermelhos passaram a não depender de transfusões de glóbulos vermelhos 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 glóbulos vermelhos e que passaram a não depender, a duração mediana da independência de transfusões de glóbulos vermelhos 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*

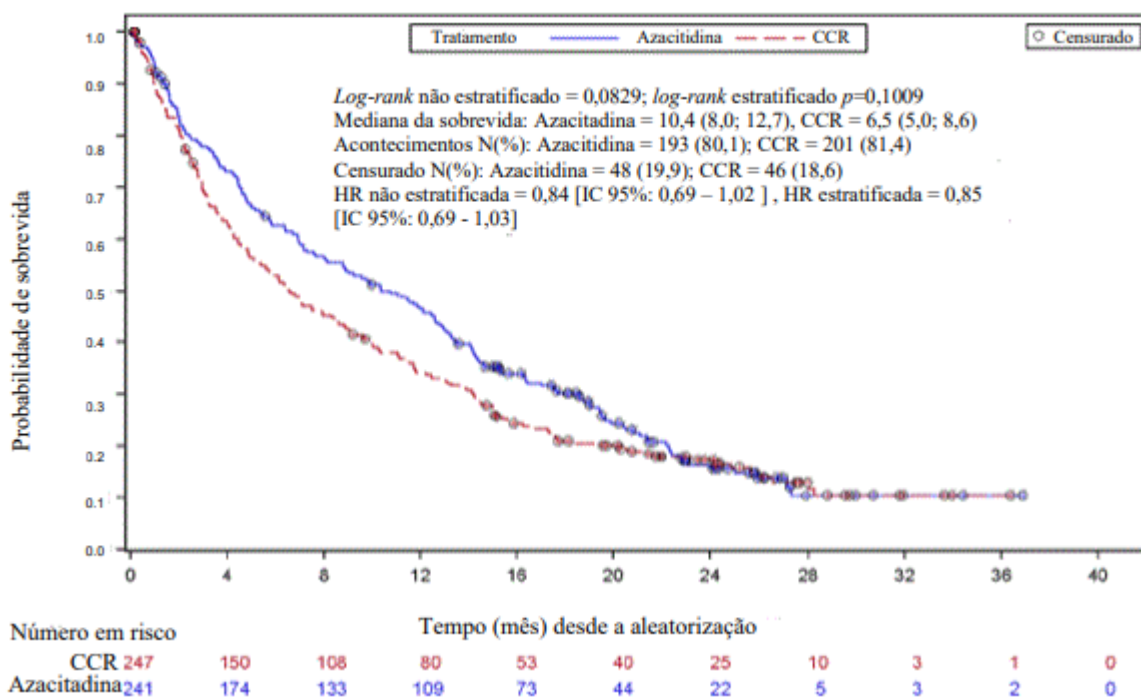
Os resultados apresentados abaixo representam a população de intenção de tratar estudada no AZA-AML-001 (ver secção 4.1 para a indicação aprovada).

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 a azacitidina. Como parte dos critérios de inclusão, os doentes tinham de ter um ECOG de 0-2 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/m<sup>2</sup>/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 receberam 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 Cox PH ajustado em função dos fatores prognósticos pré-especificados o início do tratamento definiu um HR para azacitidina versus CCR de 0,80 (IC 95% = 0,66, 0,99;  $p = 0,0355$ ).

Adicionalmente, e apesar de o 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 pré-especificados (idade [ $< 75$  anos e  $\geq 75$  anos], sexo, raça, estado de desempenho 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 mielodisplasia], contagem basal de leucócitos [ $\leq 5 \times 10^9/l$  e  $> 5 \times 10^9/l$ ], blastos da medula óssea basal [ $\leq 50\%$  e  $> 50\%$ ] e história prévia 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 pelo IRC com resultados semelhantes. A taxa de resposta global (remissão completa [RC] + remissão completa com

recuperação incompleta do hemograma [RCi]) determinada pelo IRC foi de 27,8% no grupo azacitidina e de 25,1% no grupo CCR combinado ( $p = 0,5384$ ). Nos doentes que atingiram RC ou RCi, a duração mediana da remissão foi de 10,4 meses (IC 95% = 7,2, 15,2) para os indivíduos com azacitidina e de 12,3 meses (IC95% = 9,0, 17,0) para os indivíduos com CCR. Foi também demonstrado um benefício de sobrevivência nos doentes que não obtiveram uma resposta completa com a azacitidina em comparação com os CCR.

O tratamento com azacitidina melhorou as contagens sanguíneas periféricas e levou a uma redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas. Um doente foi considerado dependente de transfusão de glóbulos vermelhos ou de plaquetas na linha de base se o doente tiver recebido uma ou mais transfusões de glóbulos vermelhos ou de plaquetas durante os 56 dias (8 semanas) anteriores à aleatorização, respetivamente. Um doente foi considerado independente de transfusão de glóbulos vermelhos ou plaquetas durante o período de tratamento se o doente não tiver recebido transfusões de glóbulos vermelhos ou plaquetas durante quaisquer 56 dias consecutivos durante o período de notificação, respetivamente.

Dos doentes do grupo da azacitidina que eram dependentes da transfusão de glóbulos vermelhos no início do tratamento, 38,5% (IC 95% = 31,1, 46,2) destes doentes tornaram-se independentes da transfusão de glóbulos vermelhos durante o período de tratamento, em comparação com 27,6% dos (IC 95% = 20,9, 35,1) doentes nos grupos CCR combinados. Nos doentes que eram dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos na linha de base e alcançaram a independência de transfusão durante o tratamento, a duração mediana da independência de transfusão de glóbulos vermelhos foi de 13,9 meses no grupo da azacitidina e não foi alcançada no grupo CCR.

Dos doentes do grupo da azacitidina que eram dependentes da transfusão de plaquetas no início do tratamento, 40,6% (IC 95% = 30,9, 50,8) destes doentes tornaram-se independentes da transfusão de plaquetas durante o período de tratamento, em comparação com 29,3% dos (IC 95% = 19,7, 40,4) doentes nos grupos CCR combinados. Nos doentes que eram dependentes da transfusão de plaquetas na linha de base e que alcançaram a independência da transfusão durante o tratamento, a duração média da independência da transfusão de plaquetas foi de 10,8 meses no grupo da azacitidina e de 19,2 meses no grupo 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 estudo. 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 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 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/m<sup>2</sup> de azacitidina 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. Dezassexes 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, 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 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 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 intravenoso 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 em LMA pediátrica não pode ser estabelecida. Ver secção 4.8 para informações de segurança.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração subcutânea de uma dose única de 75 mg/m<sup>2</sup>, a azacitidina foi rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas máximas de azacitidina de  $750 \pm 403$  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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>.

### Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição foi de  $76 \pm 26$  l e a depuração sistémica foi de  $147 \pm 47$  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 glutatona-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  $\mu$ M a 100  $\mu$ M (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  $\mu$ M 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  $41 \pm 8$  minutos. Não ocorre acumulação após administração subcutânea de  $75 \text{ mg/m}^2$  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  $^{14}\text{C}$ -azacitidina, foi recuperada na urina, respetivamente, 85% e 50% da radioatividade administrada, enquanto  $< 1\%$  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.

Azacitidina atingiu rapidamente a  $C_{\text{max}}$  num período de 0,083 horas após a administração intravenosa de uma dose de  $75 \text{ mg/m}^2$  em ambas as populações (SMD e LMMJ). A média geométrica da  $C_{\text{max}}$  foi de 1797,5 e 1066,3 ng/ml, e a média geométrica da  $\text{AUC}_{0-\infty}$  foi de 606,9 e 240,2  $\text{ng}\times\text{h/ml}$  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 azacitidina 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  $C_{\text{max}}$ .

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  $75 \text{ mg/m}^2$  de azacitidina por via intravenosa no Estudo AZA-2002-BA-002. A  $C_{\text{max}}$  e  $\text{AUC}_{0-t}$  médias de azacitidina foram semelhantes entre os doentes adultos e pediátricos após administração intravenosa (2750 ng/ml comparativamente a 2841 ng/ml e 1025  $\text{ng}\times\text{h/ml}$  comparativamente a 881,1  $\text{ng}\times\text{h/ml}$ , 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  $100 \text{ mg/m}^2$ , as médias geométricas para  $C_{\text{max}}$  e  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  no ciclo 1, Dia 7, foram 1557 ng/ml e 899,6  $\text{ng}\times\text{h/ml}$ , respetivamente, tendo-se observado uma elevada variabilidade entre indivíduos (CV% de 201,6% e 87,8%, respetivamente). A azacitidina atingiu rapidamente  $C_{\text{max}}$ , 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  $75 \text{ mg/m}^2$ , os valores de exposição médios ( $\text{AUC}$  e  $C_{\text{max}}$ ) em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave estavam aumentados 11-21%, 15-27% e 41-66%, 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 4.6)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421).

### **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 de pó não aberto:

3 anos

Após reconstituição:

Quando Azacitidina Kabi 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 60 minutos e entre 2 °C e 8 °C durante 36 horas seguido de 30 minutos a 25 °C.

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 Kabi 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 48 horas seguido de 30 minutos a 25 °C.

Do 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 36 horas entre 2 °C e 8 °C, quando reconstituído com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, ou não mais de 48 horas quando reconstituído com água para preparações injetáveis refrigerada (2 °C a 8 °C).

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

##### Frascos para injetáveis não abertos

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

##### Suspensão reconstituída

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

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos tubulares de vidro incolor tipo I com rolha de borracha de clorobutilo (Lyo) e selados com selos de alumínio *flip-off*. Cada frasco para injetáveis é revestido por uma película de plástico retrátil.

Tamanho da embalagem: 1 frasco para injetáveis acondicionado numa caixa de cartão.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Recomendações para o manuseamento seguro

Azacitidina Kabi 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 Kabi 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 na secção 6.3.

##### **1. Devem reunir-se os seguintes acessórios:**

Frasco(s) para injetáveis de azacitidina; frasco(s) para injetáveis de 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 de 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, homogênea, 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 um 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 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-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 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.

#### 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 m<sup>2</sup>.

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

#### Modo de administração

Azacitidina Kabi reconstituído deve ser injetado por via subcutânea (introduzir a agulha num ângulo de 45° -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.

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

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

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

EU/1/23/1777/001

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

Data da primeira autorização: 5 de janeiro de 2024.

**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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg,  
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 Kabi 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**

Excipientes: manitol (E421).

**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 utilização 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  
Consultar 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**

Eliminar qualquer solução não utilizada.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

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

EU/1/23/1777/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**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 Kabi 25 mg/ml pó para suspensão injetável  
azacitidina  
Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Azacitidina Kabi 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 Kabi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Azacitidina Kabi
3. Como utilizar Azacitidina Kabi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Azacitidina Kabi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Azacitidina Kabi e para que é utilizado**

**O que é Azacitidina Kabi**

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

**Para que é utilizado Azacitidina Kabi**

Este medicamento 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 Kabi**

Azacitidina Kabi 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 Kabi ou porque é que este medicamento lhe foi receitado.

**2. O que precisa de saber antes de utilizar Azacitidina Kabi**

**Não utilize Azacitidina Kabi**

- 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 Kabi:

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

Azacitidina Kabi 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 Kabi 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**

Este medicamento não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

#### **Outros medicamentos e Azacitidina Kabi**

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 Kabi pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, alguns medicamentos podem afetar o modo como Azacitidina Kabi atua.

#### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

##### Gravidez

Não deve utilizar Azacitidina Kabi durante a gravidez porque pode ser nocivo para o bebé. Se for uma mulher com potencial para engravidar deve usar um método de contraceção eficaz enquanto estiver a tomar Azacitidina Kabi e nos 6 meses após a interrupção do tratamento com Azacitidina Kabi. Informe imediatamente o seu médico se engravidar durante o tratamento.

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

##### Amamentação

Não deve utilizar Azacitidina Kabi 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 Kabi. Os homens devem usar um método de contraceção eficaz enquanto estiverem a tomar Azacitidina Kabi e nos 3 meses após a interrupção do tratamento com Azacitidina Kabi.

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

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **3. Como utilizar Azacitidina Kabi**

Antes de lhe administrar Azacitidina Kabi, 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 m<sup>2</sup> 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 Kabi 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 indesejáveis possíveis**

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

##### **Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:**

- Sonolência, tremores, coloração amarelada da pele, inchaço da barriga e formação de nódos negros 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 indesejáveis incluem:

##### **Efeitos indesejáveis 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 nódos negros.
- 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 nódos negros.
- 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 indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Perda de sangue no interior da cabeça.
- Uma infeção 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 infeção na urina.
- Uma infeção 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, nódulos negros, perda de sangue no interior da pele (hematoma), lesão na pele, comichão e alterações da cor da pele.
- Vermelhidão da pele.
- Infeção da pele (celulite).
- Uma infeção 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 (infeção 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 indesejáveis 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 indesejáveis raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 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 na pele, urina diminuída, tensão baixa do sangue (hipotensão), inchaço dos braços ou pernas e ganho de peso rápido.
- Inflamação de vasos sanguíneos da pele que pode resultar em erupção na pele (vasculite cutânea)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

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 indesejáveis 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 Kabi

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.

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

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 60 minutos.

#### *Para utilização posterior*

Quando a suspensão de Azacitidina Kabi é preparada com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, a suspensão tem de ser colocada no frigorífico (2 °C – 8 °C) imediatamente após a sua preparação e mantida refrigerada durante um máximo de 36 horas.

Quando a suspensão de Azacitidina Kabi é preparada com água para preparações injetáveis que foi conservada no frigorífico (2 °C – 8 °C), a suspensão tem de ser colocada no frigorífico (2 °C – 8 °C) imediatamente após a sua preparação e mantida refrigerada durante um máximo de 48 horas.

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

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Azacitidina Kabi**

- 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 (E421).

### **Qual o aspeto de Azacitidina Kabi e conteúdo da embalagem**

Azacitidina Kabi 25 mg/ml pó para suspensão injetável é um pó branco a quase branco ou aglomerado e é apresentado num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis numa caixa de cartão.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Alemanha

### **Fabricante**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg,  
Alemanha

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

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

-----

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

### Recomendações para o manuseamento seguro

Azacitidina Kabi 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 eliminação 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 Kabi 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 de azacitidina; frasco(s) para injetáveis de 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 de 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. Tem de se ter 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 um 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 ressuspendido imediatamente antes da administração. A temperatura da suspensão na altura de injeção deve ser aproximadamente de 20 °C-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 de Azacitidina Kabi pode ser preparada imediatamente antes da utilização e a suspensão reconstituída deve ser administrada num período de 60 minutos. Se o tempo decorrido for superior a

60 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 36 horas. Se o tempo decorrido no frigorífico for superior a 36 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 48 horas. Se o tempo decorrido no frigorífico for superior a 48 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-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 m<sup>2</sup>.

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

Modo de administração

Não filtrar a suspensão após a reconstituição.

Azacitidina Kabi reconstituído deve ser injetado por via subcutânea (introduzir a agulha num ângulo de 45°-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.

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