

A. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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

O que é Azacitidina Lorien

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

Para que é utilizado Azacitidina Lorien

Azacitidina Lorien 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 Lorien

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

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

Não utilize Azacitidina Lorien

- 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 Lorien:

- 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

Análises ao sangue

Terá de fazer análises ao sangue antes de começar o tratamento com Azacitidina Lorien 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 Lorien não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Azacitidina Lorien

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

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

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 Lorien 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 Lorien. 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 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 Lorien

Antes de lhe administrar Azacitidina Lorien, 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 Lorient 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 nódulos 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, irrequietude 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 nódulos 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 nódulos 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 anível 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, nódos 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, vómitos 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 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 ossos, e que pode causar risco de vida (fascíte necrosante).

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 ao INFARMED I.O. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.

5. Como conservar Azacitidina Lorient

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

ena 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 Lorien. Também são responsáveis pela preparação e eliminação correta de Azacitidina Lorien 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 45 minutos.

Para utilização posterior

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

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

- 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 Lorien e conteúdo da embalagem

Azacitidina Lorien é um pó branco 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 de Azacitidina Lorien.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratorios Lorien, S.L.
Av. Josep Tarradellas, 8
Ático 1ª
08029 Barcelona
Spain

Fabricante

Laboratori FUNDACIO DAU
C/ De la letra C, 12-14,
Polígono Industrial de la Zona Franca,
08040 Barcelona, Spain

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com os seguintes nomes:

Alemanha: Azacitidin Lorien 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension

Portugal: Azacitidina Lorien 25 mg/ml pó para suspensão injetável

Espanha: Azacitidina Lorien 25 mg/ml polvo para suspensión inyectable EFG

Finlândia: Azacitidine Lorien 25 mg/ml injektiokui va-aine, suspensiota varten

França: Azacitidine Lorien 25 mg/mL, poudre pour suspension injectable

Suécia: Azacitidine Lorien 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Recomendações para o manuseamento seguro

Azacitidina Lorien 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 Lorien 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 reconstituídos 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 e 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 poderem 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 parainjetáveis. 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 parainjetáveis, 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 ressuscitado 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 da Azacitidina Lorien 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-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.

<u>Dose mg/m²</u> <u>(% da dose inicial</u> <u>recomendada)</u>	<u>Dose total baseada no valor</u> <u>da área de superfície corporal</u> <u>de 1,8 m²</u>	<u>Número de frascos para</u> <u>injetáveis necessários</u>	<u>Volume total de</u> <u>suspensão reconstituída</u> <u>necessário para injeção</u> <u>subcutânea</u>
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 Lorien 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.