

# Vidaza™

azacitidina

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

**Vidaza™** pó liofilizado para injeção, está disponível em frasco ampola com 100 mg de azacitidina.

## USO SUBCUTÂNEO

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola contém 100 mg de azacitidina e 100 mg de manitol como excipiente.

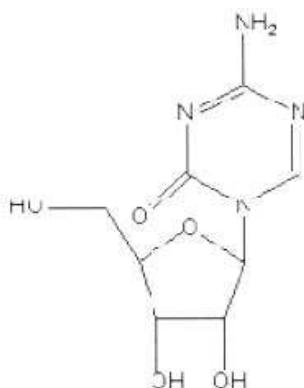
## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

## INDICAÇÕES

**Vidaza™** é indicado para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos, anemia refratária com excesso de blastos em transformação – classificação FAB – e leucemia mielomonocítica crônica – classificação FAB modificada.

## DESCRIÇÃO

**Vidaza™** contém azacitidina a qual é um análogo nucleosídeo da pirimidina da citidina. A azacitidina é 4-amuro-1-β-D-ribofuranosil-s-triazin-2(1 H)-ona. A fórmula estrutural é



A fórmula empírica é  $C_8H_{12}N_4O_5$ . O peso molecular é 244. A azacitidina é um sólido branco a quase branco. A azacitidina é insolúvel em acetona, etanol e metiletilcetona; ligeiramente solúvel em etanol/água (50/50), propilenoglicol e polietilenoglicol; pouco solúvel em água, octanol saturado com água, dextrose a 5% em água N-metil-2-pirrolidona, solução salina normal e Tween 80 a 5% em água; e solúvel em dimetilsulfoxido (DMSO)

O produto acabado é fornecido em uma forma estéril que deve ser reconstituído para administração subcutânea. Os frascos de **Vidaza™** contêm 100 mg de azacitidina e 100 mg de manitol na forma de um pó liofilizado estéril.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Estudos Clínicos

O estudo de número 01 foi um ensaio clínico controlado aberto randomizado, realizado em 53 locais nos Estados Unidos, comparou a segurança e eficácia de **Vidaza™** por via subcutânea mais tratamento de suporte com somente tratamento de suporte (“Observação”) em pacientes com qualquer dos cinco subtipos FAB de síndromes mielodisplásicas (SMD): anemia refratária (AR), AR com sideroblastos em anel (ARSA), AR com excesso de blastos (AREB), AREB em transformação (ARBE-T) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMoC). Pacientes com AR e ARSA foram incluídos se estes cumprissem um ou mais dos seguintes critérios transfusões de concentrado de hemácias (packed RBC) requeridas apresentar contagens de plaquetas  $\leq 50,0 \times 10^9/L$  transfusões de plaquetas requeridas, ou serem neutropênicos ( $ANC < 10 \times 10^9/L$ ) com infecções requerendo tratamento com antibióticos. Pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) não deveriam ser incluídos. Característica basal do paciente e da doença é resumida na Tabela 1; os dois grupos foram similares.

**Vidaza™** foi administrado a uma dose subcutânea de  $75 \text{ mg/m}^2$  diariamente por sete dias a cada quatro semanas. A dose foi aumentada para  $100 \text{ mg/m}^2$  se nenhum efeito benéfico fosse observado após dois ciclos de tratamento. A dose foi reduzida e/ou retardada com base na resposta hematológica ou evidências de toxicidade renal. Pacientes no braço de observação podiam, pelo protocolo mudar para **Vidaza™** se estes apresentassem aumentos nos blastos da medula óssea ou reduções na hemoglobina aumentos nos requerimentos de transfusão de hemácias ou reduções em plaquetas, ou se estes requeressem uma transfusão de plaquetas ou desenvolvessem uma infecção clínica requerendo tratamento com antibióticos Para fins de avaliação de eficácia, o objetivo primário foi a taxa de resposta (conforme definido na Tabela 2).

Dos 191 pacientes incluídos no estudo, uma revisão independente (diagnóstico adjudicado) descobriu que 19 apresentavam o diagnóstico de LMA no basal. Estes pacientes foram excluídos da análise primária de taxa de resposta embora tenham sido incluídos na análise de intenção de tratamento (ITT) de todos os pacientes randomizados. Aproximadamente 55% dos pacientes randomizados para observação mudaram para receber o tratamento com **Vidaza™**.

**Tabela 1. Dados Demográficos Basais e Características da Doença.**

	<b>Vidaza™ (N = 99)</b>	<b>Observação (N = 92)</b>
<b>Sexo (n%)</b>		
Masculino	72 (72,1)	60 (65,2)
Feminino	27 (27,3)	32 (34,8)

<b>Raça</b>		
Branca	93 (93,9)	85 (92,4)
Negra	1 (1,0)	1 (1,1)
Hispanica	3 (3,0)	5 (5,4)
Asiática/oriental	2 (2,0)	1 (1,1)
<b>Idade (anos)</b>		
N	99	91
Média ± DP	67,3 ±10,39	68,0 ± 10,23
Faixa	31-92	35-88
<b>Diagnóstico de SMD adjudicada na entrada do estudo (n%)</b>		
AR	21 (21,2)	18 (19,6)
ARSA	6 (6,1)	5 (5,4)
AREB	38 (38,4)	39 (42,4)
AREB-T	16 (16,2)	14 (15,2)
LMMoC	8 (8,1)	7 (7,6)
LMA	10 (10,1)	9 (9,8)
<b>Produto para transfusão utilizado em 3 meses antes da entrada no estudo (n%)</b>		
Qualquer produto de transfusão	70 (70,1)	59 (64,1)
Células sanguíneas humanas concentradas	66 (66,7)	55 (59,8)
Plaquetas, sangue humano	15 (15,2)	12 (13,0)
Hetamido	0 (0,0)	1 (1,1)
Fração de proteína plasmática	1 (1,0)	0 (0,0)
Outros	2 (2,0)	2 (2,2)

**Tabela 2. Critérios de Respostas**

		AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMoC
<b>Resposta Completa (RC)</b> duração ≥ 4 semanas	<b>Medula</b>	< 5% blastos				
	<b>Sangue Periférico</b>	CBC normal se anormal no basal Ausência de blastos na circulação periférica				
<b>Resposta Parcial (RP)</b> duração ≥ 4 semanas	<b>Medula</b>	Nenhum requerimento medular		≥ 50% redução em blastos melhora da dispoiese medular		
	<b>Sangue Periférico</b>	≥ 50% de restauração no déficit a partir de níveis normais de células brancas basais, hemoglobina e				

		plaquetas se anormal no basal Nenhum blasto na circulação periférica Para LMMoC, caso o leucograma esteja elevado no basal, uma redução $\geq 75\%$ na contagem em excesso em relação ao limite superior do normal
--	--	--

A taxa de resposta geral (RC + RP) de 15,7% em pacientes tratados com **Vidaza™** sem LMA (16,2% para todos os pacientes randomizados para receber **Vidaza™** incluindo LMA) foi maior, de forma estatisticamente significativa, que a taxa de resposta de 0% no grupo de observação ( $p < 0.0001$ ) (Tabela 3). A maioria dos pacientes que atingiu RC ou RP apresentava 2 ou 3 anormalidades de linhagem celular no basal (79%; 11/14) e apresentava blastos de medula óssea elevados ou eram dependentes de transfusão no basal. Pacientes respondendo a **Vidaza™** apresentaram uma redução na porcentagem de blastos da medula óssea ou um aumento nas plaquetas, hemoglobina ou contagem de leucócitos. Mais de 90% dos responsivos inicialmente demonstraram estas alterações no 5º ciclo de tratamento. Todos os pacientes dependentes de transfusão se tornaram independentes de transfusão durante RP ou RC. A duração média e mediana da resposta clínica de RP, ou melhor, foi estimada como 512 e 330 dias respectivamente. 75% dos pacientes responsivos estavam ainda em RP, ou melhor, na finalização do tratamento. A resposta ocorreu em todos os subtipos SMD, assim como em pacientes com diagnóstico basal adjudicado de LMA.

**Tabela 3. Taxas de Resposta**

	<b>Vidaza™ (N=89)</b>	<b>Observação antes da Mudança (N=83)</b>	
<b>Respostas</b>	<b>n(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>Valor P</b>
Geral (RC +RP)	14 (15,7)	0 (0,0)	(<0,0001)
Completa (RC)	5 (5,6)	0 (0,0)	(0,06)
Parcial (RP)	9 (10,1)	0 (0,0)	-

Pacientes no grupo de observação que mudaram para receber o tratamento com **Vidaza™** (47 pacientes) apresentaram uma taxa de resposta de 12,8%. Também foi realizado o estudo de número 2 um estudo multicêntrico aberto, de braço único, incluindo 72 pacientes com AREB, AREB-T, LMMoC ou LMA. O tratamento com **Vidaza™** subcutâneo resultou em uma taxa de resposta (RC + RP) de 13,9%, utilizando critérios similares aos descritos acima. A duração média e mediana da resposta clínica de RP ou melhora foram estimadas como sendo 810 e 430 dias respectivamente. 80% dos pacientes responsivos ainda estavam em RP ou melhora no momento da finalização do envolvimento no estudo. No estudo de número 3, outro estudo aberto de um braço com 48 pacientes com AREB, AREB-T ou LMA o tratamento com **Vidaza™** intravenoso resultou em uma taxa de resposta de 18,8%, novamente utilizando critérios similares aos descritos acima. A duração média e mediana da resposta clínica de RP ou melhora foram estimadas como 389 e 281 dias, respectivamente, 67% dos pacientes responsivos ainda estavam em RP ou melhora no momento da finalização do tratamento. A resposta ocorreu

em todos os subtipos de SMD assim como em pacientes com diagnóstico basal adjudicado de LMA em ambos estudos. Os regimes de dosagem de **Vidaza™** nestes dois estudos foram similares ao regime utilizado no estudo controlado.

Benefício foi observado em pacientes que não cumpriram os critérios para RP ou melhora, mas foram considerados como “com melhora”. Cerca de 24% dos pacientes tratados com **Vidaza™** foram considerados como “com melhora” e cerca de 2/3 destes perderam a dependência à transfusão. No grupo de observação somente 5/83 pacientes cumpriram os critérios para melhora nenhum perdeu a dependência à transfusão. Em todos os três estudos, cerca de 19% dos pacientes cumpriram os critérios para melhora com uma duração mediana de 195 dias.

Estimativas de taxa de resposta foram similar independente da idade e sexo.

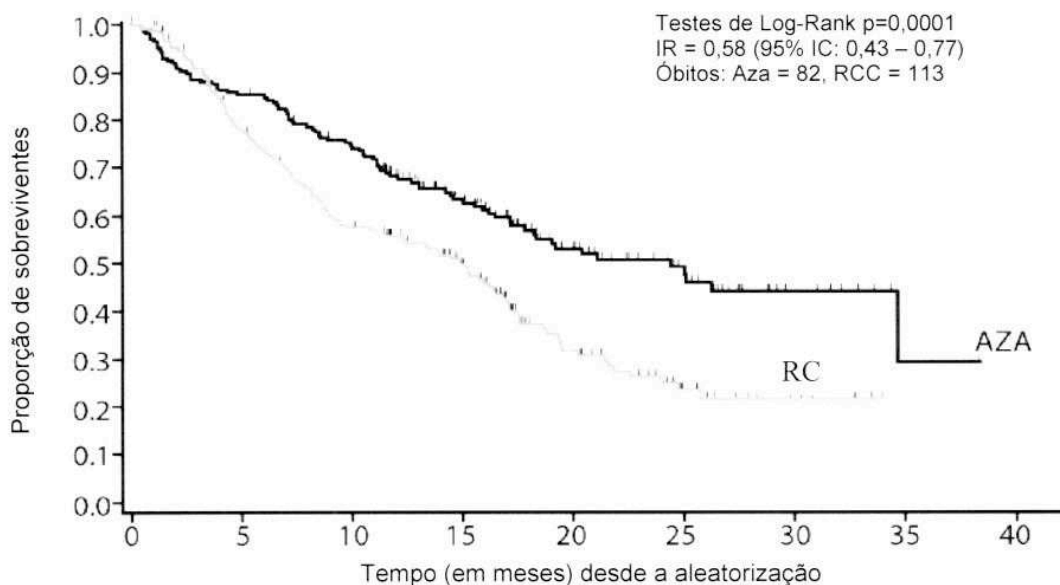
O estudo de numero 4 foi um estudo internacional multicêntrico de rótulo aberto e aleatorizado, em pacientes com SMD que tinham AREB AREB-T ou LMMoC modificada de acordo com a classificação FAB e risco intermediário-2 e alto risco de acordo com a classificação pelo sistema internacional de prognóstico (International Prognosis Score System IPSS). Dos 358 pacientes inscritos no estudo, 179 foram randomizados para receber azacitidina além de melhor cuidado de apoio (MCA) e 179 foram randomizados para receber regimes de cuidados convencionais (RCC) mais MCA (105 randomizados para MCA apenas, 49 randomizados para receber dose baixa de citarabina e 25 randomizados para receber quimioterapia com citarabina e antraciclina). O critério de avaliação primário de eficácia foi a sobrevida geral.

Os grupos recebendo azacitidina e RCC foram comparáveis quanto aos parâmetros basais. A idade mediana dos pacientes foi de 69 anos (variando entre 38-88 anos) 98% eram da raça branca e 70% eram pacientes masculinos. A nível basal 95% dos pacientes se encontravam em um risco mais elevado pela classificação FAB: AREB (58%), AREB-T (34%) e LMMoC (3%). De acordo com a classificação IPSS, 87% se encontravam em um risco mais elevado: Intermediário-2 (41%), Alto (47%). A nível basal. 32% dos pacientes atendiam aos critérios da OMS para LMA.

A azacitidina foi administrada por via subcutânea a uma dose de 75 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante 7 dias consecutivos a cada 28 dias (que constituía um ciclo de terapia). Os pacientes continuaram a receber tratamento até a ocorrência de progressão da doença recidiva depois da resposta ou toxicidade inaceitável. Os pacientes que receberam azacitidina foram tratados com uma mediana de 09 ciclos (variando de 1 a 39) os pacientes recebendo apenas MCA com uma mediana de 7 ciclos (variando de 1 a 26); os pacientes recebendo baixa dose de citarabina com uma mediana de 4,5 ciclos (variando de 1 a 15) e os pacientes recebendo quimioterapia com citarabina e antraciclina com uma mediana de 1 ciclo (variando de 1 a 3, isto é, indução mais um ou dois ciclos de consolidação),

Na análise de intenção de tratamento, os pacientes tratados com azacitidina demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida geral quando comparados aos pacientes tratados com RCC (sobrevida mediana de 24,5 meses em contraposição há 15,0 meses, teste de log rank estratificado de  $p=0,0001$ ). O índice de risco descrevendo o efeito deste tratamento foi de 0,58 (95%, IC 0,43, 0,77).

**Curva de Kaplan-Meier de tempo de óbito por qualquer motivo** (população com intenção de tratamento).



Número em risco									
<b>AZA</b>	179	152	130	85	52	30	10	1	0
<b>RCC</b>	189	132	95	69	32	15	5	0	0

Legenda: **AZA**= azacitidina; **RCC**= regime de cuidados convencionais; **IC**= intervalo de confiança; **IR**= índice de risco.

O tratamento com azacitidina levou à redução da necessidade de transfusões de hemácias (veja a Tabela 4). Nos pacientes tratados com azacitidina que dependiam de transfusão de hemácias a nível basal e se tornaram independentes de transfusão, a duração mediana da independência de transfusão de hemácias foi de 13,0 meses.

**Tabela 4. Efeito da azacitidina em transfusões de hemácias em pacientes com SMD**

Parâmetro de eficácia	Azacitidina MCA (n=179)	Regimes de cuidados convencionais (n=179)
Número e percentual de pacientes que eram dependentes de transfusão a nível basal e que se tornaram independentes de	50/111(45,0%)  (95% IC: 35,6%, 54,8%)	13/114 (11,4%)  (95% IC: 6,2%, 18,7%)

transusão quando do tratamento <sup>1</sup> Numero e percentual de pacientes que eram independentes de transfusão a nível basal e que se tornaram dependentes de transfusão quando do tratamento	10/68 (14,7%)  (95% IC: 7,3%, 25,4%)	28/65 (43,1%)  (95% IC: 30,9%, 56,0%)
---	--	---

<sup>1</sup>Um paciente seria considerado como sendo independente de transfusão de hemácias durante o período de tratamento caso o paciente não tivesse recebido quaisquer transfusões de hemácias durante 56 dias consecutivos ou mais durante o período de tratamento. Caso contrário, o paciente seria considerado dependente de transfusão.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

### ***Mecanismo de ação***

Acredita-se que **Vidaza™** exerça seus efeitos antineoplásicos por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. A concentração de azacitidina requerida para inibição máxima da metilação do DNA *in-vitro* não causa supressão de porte na síntese de DNA. A hipometilação pode restaurar a função normal a genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal. As células não proliferativas são relativamente insensíveis ao **Vidaza™**.

### **FARMACOCINÉTICA**

A farmacocinética da azacitidina foi estudada em seis pacientes com SMD (Síndrome Mielodisplásica) após uma dose subcutânea (SC) única de 75 mg/m<sup>2</sup> e uma dose intravenosa (IV) única de 75 mg/m<sup>2</sup>. A azacitidina é rapidamente absorvida após administração SC; a concentração plasmática de pico da azacitidina de 750 ± 403 mg/mL ocorreu em 0,5 hora. A biodisponibilidade de azacitidina SC em relação á azacitidina IV é de aproximadamente 89% baseada na área sob a curva. O volume médio de distribuição após administração IV é de 76 - 26 L. A depuração aparente média após administração SC é de 167 ± 49 L/hora e a meia-vida media apos administração SC de 41± 8 minutos.

Estudos publicados indicam que a excreção urinária é a via primária de eliminação da azacitidina e seus metabólitos. Após administração IV de azacitidina radioativa a pacientes com câncer, a excreção urinária cumulativa foi 85% da dose radioativa. A excreção fecal foi responsável por < 1% da radioatividade administrada durante três dias. A excreção media de radioatividade na urina após administração SC de <sup>14</sup>C-azacitidina foi de 50%. As meias-vidas de eliminação médias da radioatividade total (azacitidina e seus metabólitos) foram similares apos administrações IV e SC, cerca de 4 horas.

## CONTRAINDICAÇÕES

**Vidaza™** e contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol. **Vidaza™** é também contra-indicado em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados (Ver **PRECAUÇÕES**).

## PRECAUÇÕES

### Gravidez – Efeitos teratogênicos: Gravidez Categoria D

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Vidaza™** pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Estudos de embriotoxicidade iniciais em camundongos revelaram uma frequência de 44% de morte embrionária intra-uterina (reabsorção aumentada) após injeção IP (intraperitoneal) única de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>) de azacitidina no dia 10 da gestação. Anormalidades no desenvolvimento no cérebro foram detectadas em camundongos recebendo azacitidina no dia 15, ou antes, do dia 15 da gestação desta em doses de ~3 - 12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 4% - 16% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>).

Em ratos a azacitidina foi claramente embriotóxica quando administrada IP nos dias 4 - 8 da gestação (pós-implantação) a uma dose de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>), embora o tratamento no período pré-implantação (nos dias 1-3 de gestação) não tenha apresentado nenhum efeito adverso nos embriões. A azacitidina causou múltiplas anormalidades fetais em ratos após uma dose IP única de 3 a 12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>) administrado nos dias de gestação 9, 10, 11 ou 12.

Neste estudo, a azacitidina causou morte fetal quando administrada a 3-12 mg/m<sup>2</sup> nos dias 9 e 10 da gestação a média de animais vivos por ninhada foi reduzida para 9%, do controle na dose mais alta no dia 9 da gestação. As normalidades fetais incluíram anomalias no SNC (exencefalia / encefalocele) anormalidades nos membros (micromelia, pé torto, sindactilia, oligadactilia) e outros (micrognatia, gastrosquise, edema e anormalidades nas costelas).

Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas utilizando **Vidaza™**. Se esta droga for utilizada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto recebe esta droga a paciente deve ser avisada sobre o perigo potencial ao feto. Mulheres com potencial de terem crianças devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto receberem o tratamento com **Vidaza™**.

### Geral

O tratamento com **Vidaza™** está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo a dosagem para

ciclos subseqüentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica conforme descrito **em POSOLOGIA**

A segurança e eficácia de **Vidaza™** em pacientes com SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas, pois estes pacientes foram excluídos dos estudos clínicos.

Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático pré-existente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando coma hepático progressivo e morte durante tratamento com azacitidina, especialmente naqueles pacientes com albumina basal < 30 g/L. A azacitidina é contra-indicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados.

Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada a insuficiência renal e morte, foram raramente relatadas em pacientes tratados com azacitidina intravenosa em combinação com outros agentes quimioterápicos para condição não SMD. Em adição, ocorreu desenvolvimento de acidose tubular renal definida como uma queda em bicarbonato sérico para <20 mEq/L em associação com urina alcalina e hipocalcemia (potássio sérico < 3 mEq/L), em 5 pacientes com LMC tratados com azacitidina e etoposide. Se ocorrerem reduções não explicadas no bicarbonato sérico < 20 mEq/L ou elevações de BUN ou creatinina sérica, a dosagem deve ser reduzida ou mantida conforme descrito em **POSOLOGIA**.

Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorado quanto à toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins.

### **Testes laboratoriais**

Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas conforme necessidade para monitorar a resposta e a toxicidade, mas no mínimo antes de cada ciclo. Química do fígado e creatinina sérica devem ser obtidos antes do início da terapia.

### **Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade**

A carcinogenicidade potencial da azacitidina foi avaliada em camundongos e ratos. A azacitidina induziu tumores do sistema hematopoiético em camundongos fêmea a 2,2 mg/Kg (6,6 mg/m<sup>2</sup> aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>) administrada IP três vezes por semana por 52 semanas. Uma maior incidência de tumores no sistema linforreticular, pulmão, glândula mamária e pele foi observada em camundongos tratados com azacitidina IP a 2,0 mg/Kg (6.0 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana durante 50 semanas. Um estudo de tumorigenicidade em ratos administrados duas vezes por semana a 15 ou 60 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 20-80% da

dose diária humana recomendada com base em  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) revelou uma maior incidência de tumores testiculares em comparação aos controles.

O potencial mutagênico e clastogênico da azacitidina foi avaliado em sistemas bacterianos *in vitro*, *Salmonella typhimurium* cepas TA100 e várias cepas de *trpE6*, cepas de *Escherichia coli* WP14 Pro, WP3103P, WP3104P e CC103; ensaio de mutação genética *forward in vitro* em células de linfoma de camundongo e células linfoblásticas humanas, e em um ensaio de micronúcleo *in vivo* em células de linfoma de camundongo L5178Y e células embrionárias de hamster Sírio. A azacitidina foi mutagênica em sistemas bacterianos e células de mamíferos. O efeito clastogênico da azacitidina foi mostrado pela indução do micronúcleo em células de camundongo L5178Y e células embrionárias de hamster Sírio.

A administração de azacitidina a camundongos machos a  $9.9 \text{ mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 9% da dose diária humana recomendada com base em  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) diariamente, por 3 dias antes do acasalamento com camundongos fêmeas não tratadas, resultou em uma fertilidade reduzida e perda da prole durante subsequente desenvolvimento embrionário e pós-natal. O tratamento de ratos machos três vezes por semana por 11 ou 16 semanas em doses de 15 a  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 20 - 40% da dose diária humana recomendada com base em  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) resultou em peso reduzido dos testículos e epidídimos e contagem de esperma reduzida acompanhadas por menores taxas de gravidez e maior perda de embriões nas fêmeas acasaladas. Em um estudo relacionado, os ratos machos tratados por 16 semanas a  $24 \text{ mg}/\text{m}^2$  resultaram em um aumento em embriões anormais em fêmeas acasaladas quando examinados no dia 2 da gestação.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

#### **Uso geriátrico**

Do número total de pacientes dos três estudos clínicos descritos em **ESTUDOS CLÍNICOS**, acima, 62% possuíam 65 anos ou mais e 21% possuíam 75 anos ou mais. Nenhuma diferença na eficácia foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Em adição, não houve nenhuma diferença relevante na frequência de eventos adversos observada em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com pacientes mais jovens.

A azacitidina e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins e o risco de reações tóxicas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como pacientes idosos possuem maior probabilidade de terem função renal comprometida pode ser útil monitorar a função renal (ver seção POSOLOGIA).

#### **Uso no Sexo Masculino**

Homens devem ser avisados a não fecundarem mulheres enquanto receberem tratamento com **Vidaza™** (ver PRECAUÇÕES; **Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade** para obter uma discussão sobre os efeitos pré-

acasalamento da exposição a azacitidina na fertilidade de machos e viabilidade embrionária).

### **Mães em Aleitamento**

Não é conhecido se a azacitidina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial para tumorigenicidade demonstrado para azacitidina em estudos animais e o potencial de reações adversas graves, mulheres tratadas com azacitidina não devem amamentar.

### **Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### **Populações Especiais**

Os efeitos do comprometimento renal ou hepático, sexo, idade ou raça na farmacocinética de azacitidina não foram estudados.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma avaliação formal de interações droga-droga entre **Vidaza™** e outros agentes foi conduzida, Estudos de interações medicamentosas com azacitidina não foram conduzidos,

Um estudo *in vitro* da incubação de azacitidina em frações de fígado humano indicou que azacitidina pode ser metabolizada pelo fígado. Se o metabolismo de azacitidina pode ser afetado por inibidores de enzimas microssomais conhecidas ou indutores não foi estudado.

O potencial da azacitidina em inibir enzimas do citocromo P450 (CYP) não é conhecido. Estudos *in vitro* com hepatócitos humanos cultivados indicam que a azacitidina a concentrações de 1.0 µM a 100 µM não induz CYP 1A2, 2C19 ou 3A4/5.

### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO ANTES DE ABRIR**

Armazene os frascos não reconstituídos entre 15°C e 30°C.

### **CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

#### **Estabilidade da suspensão**

**Vidaza™** reconstituído para administração subcutânea pode ser armazenado por até 1 hora a 25°C ou por até 8 horas entre 2°C e 8°C.

### **MODO E USAR**

#### **Preparação de Vidaza™**

**Vidaza™** é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, cautela deve ser tomada durante a manipulação e preparação de suspensões de **Vidaza™**. Ver a seção **Manipulação e Descarte**.

Se **Vidaza™** reconstituído entrar em contato com a pele lave muito bem com água e sabão imediatamente. Se entrar em contato com membranas mucosas enxágüe muito bem com água

O frasco ampola de **Vidaza™** é para uso único e não contém conservantes. Porções não utilizadas de cada frasco devem ser adequadamente descartadas (ver a seção **Manipulação e Descarte**). **Não** armazene qualquer porção não usada para administração posterior.

### **Preparação para administração subcutânea**

**Vidaza™** deve ser reconstituído assepticamente com 4 mL de água estéril para injeção. O diluente deve ser injetado lentamente no frasco. Agite vigorosamente o frasco ou rotacionando até obter uma suspensão uniforme. A suspensão será turva. A suspensão resultante irá conter 25 mg/mL de azacitidina.

**Preparação para Administração Subcutânea Imediata:** Doses maiores que 4 mL devem ser divididas igualmente em duas seringas. O produto pode ser mantido à temperatura ambiente por até uma hora, mas deve ser administrado dentro de 1 hora após a reconstituição.

**Preparação para Administração Subcutânea Retardada:** O produto reconstituído pode ser mantido no frasco ou ser retirado para uma seringa. Doses maiores que 4 mL devem ser divididas igualmente em duas seringas. O produto deve ser refrigerado imediatamente e pode ser mantido sob condições refrigeradas (2°C – 8°C) por até 8 horas. Após remoção das condições refrigeradas, a suspensão pode ser deixada para equilibrar a temperatura ambiente por até 30 minutos antes da administração.

### **Administração subcutânea**

Para proporcionar uma suspensão homogênea o conteúdo da seringa deve ser resuspenso invertendo-se a seringa 2 - 3 vezes e, vigorosamente rolando a seringa entre as palmas da mão por 30 segundos imediatamente antes da administração.

A suspensão de **Vidaza™** é administrada subcutaneamente. Doses acima de 4 mL devem ser divididas igualmente em 2 seringas e ser injetadas em 2 locais separados. Faça um rodízio dos sítios para cada injeção (coxa, abdômen ou braço, superior). Novas injeções devem ser administradas pelo menos uma polegada a partir de um local antigo e nunca devem ser administradas em áreas onde o local seja mole, lesionado, vermelho ou rígido.

## **POSOLOGIA**

### **Primeiro Ciclo de Tratamento**

A dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os pacientes, independentemente dos valores laboratoriais hematológicos basais, é de 75 mg/m<sup>2</sup> por via subcutânea diariamente, durante sete dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos.

### **Ciclos Subseqüentes de Tratamento**

Os ciclos podem ser repetidos a cada quatro semanas. A dose pode ser aumentada para 100 mg/m<sup>2</sup> se nenhum efeito benéfico for observado após dois ciclos de tratamento e se

nenhuma toxicidade que não seja náusea e vômito ocorrer. É recomendado que os pacientes sejam tratados por um mínimo de 4 a 6 ciclos. Porém, resposta completa ou parcial pode requerer mais que 4 ciclos de tratamento o tratamento pode continuar desde que o paciente continue a se beneficiar.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a resposta hematológica e toxicidade renais e retardo ou redução de administração, conforme descrito abaixo, pode ser necessário.

### Ajuste de dose Baseado em Valores Laboratoriais Hematológicos

- Para pacientes com contagens basais de leucócitos (início do tratamento)  $\geq 3,0 \times 10^9/L$ , ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $\geq 75,0 \times 10^9/L$ , ajuste a dose da seguinte forma, baseado em contagens nadir para qualquer determinado ciclo:

Contagens Nadir		% Dose no Próximo Curso
ANC ( $\times 10^9/L$ )	Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	
< 0,5	< 25,0	50%
0,5 – 1,5	25,0 – 50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

- Para pacientes cujas contagens basais sejam WBC  $< 3,0 \times 10^9/L$ , ANC  $< 1,5 \times 10^9/L$  e plaquetas  $< 75,0 \times 10^9/L$ , os ajustes de dose devem ser baseados em contagens nadir e celularidade de biópsia de medula óssea no momento do nadir, conforme observado abaixo, a não ser que não exista nenhuma melhora nítida na diferenciação (porcentagem de granulócitos maduros seja maior e ANC seja maior que no início daquele curso) no momento do próximo ciclo, onde a dose de tratamento atual deve ser continuada.

Nadir de plaquetas ou WBC % redução nas contagens a partir do basal	Medula Óssea Celularidade de Biópsia no Momento de Nadir (%)		
	30-60	15-30	<15
	% Dose no Próximo Curso		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

Se tiver ocorrido um nadir, conforme definido na tabela acima o próximo curso de tratamento deve ser administrado 28 dias após o início do curso anterior desde que ambas contagens de leucócitos e contagens de plaquetas sejam >25% acima do nadir e em elevação. Se um aumento >25% acima do nadir não for observado até o dia 28, as contagens devem ser reavaliadas a cada 7 dias. Se um aumento de >25% não for observado no dia 42, então o paciente deve ser tratado com 50% da dose programada.

### Ajuste de Dose Baseado na Função Renal e Eletrólitos Séricos

Se reduções inexplicadas nos níveis de bicarbonato sérico para menos de 20 mEq/L ocorrerem, a dosagem deve ser reduzida em 50% no próximo curso. Similarmente, se elevações inexplicadas de BUN ou creatinina sérica ocorrerem, o próximo ciclo deve ser

retardado até que os valores retornem ao normal ou basal e a dose deve ser reduzida em 50 % no próximo curso de tratamento (ver a seção **PRECAUÇÕES**).

### **Uso em Pacientes Geriátricos**

A azacitidina e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins e o risco de reações tóxicas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como pacientes idosos possuem maior probabilidade de apresentarem funções renais reduzida, cuidados deve ser tomada na seleção de dose e pode ser útil monitorar a função renal (ver a seção **PRECAUÇÕES**).

### **REAÇÕES ADVERSAS**

**Reações Adversas Descritas em Outras Seções da Bula:** anemia neutropenia, trombocitopenia, creatinina sérica elevada, insuficiência renal, acidose tubular renal, hipocalcemia, coma hepático.

**Reações Adversas que Ocorrem mais Comumente (Via SC ou IV):** náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, pirexia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia, equimose. As reações adversas mais comuns por via IV também incluem petéquia, rigidez, fraqueza e hipocalcemia.

**Reações Adversas que mais Frequentemente (>2%) Resultam em Intervenção Clínica (via SC):**

*Descontinuação:* leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.

*Suspensão da Administração:* leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia, neutropenia febril.

*Redução de Dose:* leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Uma vez que os ensaios clínicos são realizados sob condições muito variáveis os índices de reações adversas observados nos ensaios clínicos de um fármaco não podem ser comparados diretamente aos índices obtidos em ensaios clínicos de outros fármacos e podem não refletir os índices observados na prática.

Os dados descritos a seguir refletem a exposição ao **Vidaza™** por 443 pacientes com SMD a partir de 4 estudos clínicos. O estudo de número 1 foi um ensaio controlado com cuidados de apoio (com administração subcutânea), os estudos de número 2 e 3 foram estudos de braço único (um com administração subcutânea e um com administração intravenosa) e o estudo de número 4 foi um ensaio internacional aleatório (com administração subcutânea).

Nos estudos de número 1 2 e 3, um total de 268 pacientes foram expostos ao **Vidaza™**, incluindo 116 expostos a 6 ciclos (durante aproximadamente 6 meses) ou mais e 60 foram expostos a mais de 12 ciclos (durante aproximadamente um ano). **Vidaza™** foi estudado primariamente em ensaios quer controlado com cuidados de apoio ou ensaios

não controlados (n= 150 e n= 118 respectivamente). A população nos estudos com administração subcutânea (n= 220), tinha entre 23 a 92 anos de idade (média de 66,4 anos), 68% eram pacientes masculinos e 94% eram da raça branca, e tinham SMD ou leucemia mielóide aguda (LMA). A população no estudo com administração intravenosa (n= 48) tinha entre 35 a 81 anos de idade (media de 63,1 anos), 65% eram pacientes masculinos e 100% eram da raça branca. A maioria dos pacientes recebeu doses médias diárias entre 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

No estudo de número 4, um total de 175 pacientes com SMD de risco mais elevado (principalmente dos tipos AREB e AREB-T) foram expostos ao **Vidaza™**. Desses pacientes, 119 foram expostos a 6 ou mais ciclos, e 63 foram expostos a pelo menos 12 ciclos. A idade média desta população era de 68,1 anos (variando desde 42 a 83 anos de idade), 74% eram pacientes masculinos e 99%, eram da raça branca. A maioria dos pacientes recebeu doses médias diárias de **Vidaza™** de 75 mg/m<sup>2</sup>.

A tabela 5 apresenta as reações adversas ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes tratados com **Vidaza™** (administração subcutânea), nos estudos de número 1 e 2. É importante observar que a duração da exposição foi maior no grupo tratado com **Vidaza™** do que o grupo de observação, os pacientes receberam **Vidaza™** durante uma média de 11,4 meses, enquanto que o tempo médio no braço de observação foi de 6,1 meses.

**Tabela 5: Reações adversas mais freqüentemente observadas (≥ 5,0% em todos os pacientes tratados com Vidaza™, administração subcutânea; estudos de número 1 e 2)**

Classe de sistema de órgãos Termo preferencial <sup>a</sup>	Número (%) de pacientes	
	Todos Vidaza <sup>b</sup> (N= 220)	Grupo de observação <sup>c</sup> (N= 92)
<b>Distúrbios no sistema circulatório e linfático</b>		
Anemia	153 (69,5)	59 (64,1)
Agravamento da anemia	12 (5,5)	5 (5,4)
Neutropenia febril	36 (16,4)	4 (4,3)
Leucopenia	106 (48,2)	27 (29,3)
Neutropenia	71 (32,3)	10 (10,9)
Trombocitopenia	144 (65,5)	42 (45,7)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Dores abdominais	26 (11,8)	1 (1,1)
Constipação	74 (33,6)	6 (6,5)
Diarréia	80 (36,4)	13 (14,1)
Sangramento gengival	21 (9,5)	4 (4,3)
Fezes liquefeitas	12 (5,5)	0
Hemorragia oral	11 (5,0)	1 (1,1)
Náuseas	155 (70,5)	16 (17,4)

Estomatite	17 (7,7)	0
Vômitos	119 (54,1)	5 (5,4)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>		
Dores torácicas	36 (16,4)	5 (5,4)
Contusão no local da injeção	31 (14,1)	0
Eritema no local da injeção	77 (35,0)	0
Granuloma no local da injeção	11 (5,0)	0
Dor no local da injeção	50 (22,7)	0
Mudanças de pigmentação no local da injeção	11 (5,0)	0
Prurido no local da injeção	15 (6,8)	0
Reação no local da injeção	30 (13,6)	0
Edema no local da injeção	11 (5,0)	0
Letargia	17 (7,7)	2 (2,2)
Mal-estar	24 (10,9)	1 (1,1)
Pirexia	114 (51,8)	28 (30,4)

**Tabela 5: Reações adversas mais freqüentemente observadas ( $\geq 5,0\%$  em todos os pacientes tratados com Vidaza<sup>TM</sup>, administração subcutânea; estudos de número 1 e 2)**

Classe de sistema de órgãos Termo preferencial <sup>a</sup>	Número (%) de pacientes	
	Todos Vidaza <sup>b</sup> (N= 220)	Grupo de observação <sup>c</sup> (N= 92)
<b>Infecções e infestações</b>		
Nasofaringite	32 (14,5)	3 (3,3)
Pneumonia	24 (10,9)	5 (5,4)
Infecção do trato respiratório superior	28(12,7)	4 (4,3)
<b>Lesões, envenenamento e complicações pelo procedimento</b>		
Hemorragia pós-procedimento	13 (5,9)	1 (1,1)
<b>Distúrbios metabólicos e de nutrição</b>		
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
<b>Distúrbios do sistema musculoesquelético e de tecidos conectivos</b>		
Artralgia	49 (22,3)	3 (3,3)
Dores nas paredes torácicas	11 (5,0)	0
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Vertigem	41 (18,6)	5 (5,4)
Cefaléia	48 (21,8)	10 (10,9)

<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		
Ansiedade	29 (13,2)	3 (3,3)
Insônia	24 (10,9)	4 (4,3)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>		
Dispneia	64 (29,1)	11 (12,0)
<b>Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos</b>		
Pele seca	11 (5,0)	1 (1,1)
Equimose	67 (30,5)	14 (15,2)
Eritema	37 (16,8)	4 (4,3)
Erupções cutâneas	31 (14,1)	9 (9,8)
Nódulo cutâneo	11 (5,0)	1 (1,1)
Urticária	13 (5,9)	1 (1,1)
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hematoma	19 (8,6)	0
Hipotensão	15 (6,8)	2 (2,2)
Petequias	52 (23,6)	8 (8,7)

<sup>a</sup> Termos múltiplos dos mesmos termos preferenciais para um paciente são apenas contados uma vez dentro de cada grupo de tratamento.

<sup>b</sup> Inclui as reações adversas de todos os pacientes expostos ao **Vidaza™**, incluindo os pacientes depois de terem mudado de grupo, partindo do grupo de observações

<sup>c</sup> Inclui as reações adversas apenas do período de observação; exclui quaisquer eventos adversos ocorridos depois que os pacientes mudaram de grupo para o grupo recebendo **Vidaza™**

Nos estudos de número 1, 2 e 4 com administração subcutânea de **Vidaza™**, as reações adversas de neutropenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação e eritema / reação no local da injeção tenderam a aumentar incidentalmente com doses mais elevadas de **Vidaza™**. As reações adversas que tiveram a tendência a serem mais pronunciadas durante os primeiros 1 a 2 ciclos do tratamento subcutâneo, quando comparados a ciclos mais tardios incluíam trombocitopenia, neutropenia, anemia, náuseas, vômitos, eritema / dores / hematoma / reação no local da injeção, constipação, petéquias, vertigem, ansiedade, hipocalcemia e insônia. Não pareceu haver quaisquer reações adversas que aumentaram em frequência no curso do tratamento.

De modo geral, as reações adversas foram qualitativamente similares entre os estudos com administração intravenosa e os com administração subcutânea. As reações adversas que pareceram estar especificamente associadas à via de administração intravenosa incluíram reações no local da infusão (por exemplo, eritema ou dores) e reações no local do cateter (por exemplo, infecção, eritema ou hemorragia)

Em estudos clínicos com administração subcutânea ou intravenosa do **Vidaza™**, foi informada a ocorrência das reações adversas graves a seguir a um índice de < 5% (e que não foram descritas nas tabelas 1 ou 2):

**Distúrbios no sistema circulatório e linfático:** agranulocitose, insuficiência medular, pancitopenia e esplenomegala.

**Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardiorrespiratória, cardiomiopatia, congestiva.

**Distúrbios oftálmicos:** hemorragia ocular

**Distúrbios gastrointestinais:** diverticulite, hemorragia gastrointestinal, melena, abscesso perirretal.

**Distúrbios gerais e condições no local de administração:** hemorragia no local do cateter, deterioração da saúde física geral, síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

**Distúrbios hepatobiliares:** colecistite.

**Infecções e infestações:** abscesso em membro, infecção bacteriana, celulite, blastomicose, infecção no local da injeção, sepse por *Klebsiella*, sepse neutropênica, faringite estreptocócica, pneumonia por *Klebsiella*, sepse, choque séptico, bacteremia por estafilococos, infecção por estafilococos, toxoplasmose.

**Distúrbios metabólicos e de nutrição:** desidratação

**Distúrbios do sistema musculoesquelético e de tecidos conectivos:** agravamento de dores ósseas, fraqueza muscular, dores cervicais.

**Neoplasmas benignos, malignos e não especificados:** leucemia cútis.

**Distúrbios do sistema nervoso:** hemorragia cerebral, convulsões, hemorragia intracranial.

**Distúrbios renais e urinários:** dor lombar, insuficiência renal.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** hemoptise, infiltração pulmonar, pneumonite, dificuldades respiratórias.

**Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos:** pioderma gangrenoso, erupção cutânea pruríptica, enrijecimento da pele.

**Procedimentos cirúrgicos e médicos:** colecistectomia.

**Distúrbios vasculares:** hipotensão ortostática.

**Experiência pós-lançamento em mercado:** as reações adversas identificadas por relatos espontâneos foram semelhantes àqueles informados durante os ensaios clínicos com **Vidaza™**.

## **SUPERDOSE**

Um caso de superdosagem com **Vidaza™** foi relatado durante estudos clínicos. Um paciente apresentou diarreia, náusea e vômitos após receber uma dose IV única de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, quase 4 vezes a dose inicial recomendada. Os eventos foram resolvidos sem seqüelas e a dose correta continuou no dia seguinte. No evento de superdosagem o paciente deve ser monitorado com contagens sanguíneas apropriadas e deve receber tratamento de suporte, conforme necessário. Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com **Vidaza™**.

## **Manipulação e descarte**

Procedimentos para a manipulação e descarte de drogas anticâncer devem ser aplicados. Varias orientações sobre este assunto foram publicadas. Não existe nenhum acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nas orientações sejam necessários ou apropriados.

## **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Lote, data de fabricação e data de validade: vide rótulo.

Reg. M.S. 1.2576.0020.001-0

Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

## **Fabricado por**

Bem Venue Laboratories, Inc.

Bedford, OH 44146 Estados Unidos.

## **Para**

### **Celgene Corporation**

Summit, NJ 07901 Estados Unidos.

## **Importado por *United Medical Ltda.***

Av. dos Imarés, 401

CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil.

CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Ind. Brasileira.

[www.unitedmedical.com.br](http://www.unitedmedical.com.br)

**SAC 0800-7705180**