

Good
Health
Can't
Wait.

WINDUZA[®]
azacitidina 100 mg



CASO CLÍNICO

Síndrome
Mielodisplásica de
alto risco tratada
com azacitidina na
era COVID-19

Dr. Fábio Moore Nucci
CRM 5253650-3 RJ

Médico hematologista do Oncologia D'Or – RJ
e do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP/UFRJ)
Doutor em Medicina Interna – Hematologia pela UFRJ



Dr.Reddy's

Relato do CASO

As síndromes mielodisplásicas (SMDs) são um grupo biológica e geneticamente heterogêneo de desordens clonais da célula-tronco hematopoiética, caracterizadas por citopenias de grau variável, normalmente com medula óssea cheia e displásica, além de risco de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). São classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), conforme a **tabela 1**, a partir do maior conhecimento de sua biologia e curso clínico. O desenvolvimento de escores de risco prognósticos e o conhecimento de sua fisiopatogenia permitiram estratificar pacientes e desenvolver terapias que mudaram o curso dessa doença¹⁻³.

Tabela 1

Classificação das Mielodisplasias. WHO 2016*.

Nome	Nº de linhagens displásicas	Nº de citopenias	% de sideroblastos em anel na MO	% de blastos na MO e SP	Cariótipo
SMD com displasia unilinhagem	1	1 a 2	< 15%, < 5%*	MO < 5% SP < 1% sem bastonetes de Auer	Qualquer uma, exceto -5q
SMD com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	< 15%, < 5%*	MO < 5% SP < 1% sem bastonetes de Auer	Qualquer uma, exceto -5q
SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA)					
SMD-SA com displasia unilinhagem	1	1 a 2	< 15%, < 5%*	MO < 5% SP < 1% sem bastonetes de Auer	Qualquer uma, exceto -5q
SMD-SA com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	< 15%, < 5%*	MO < 5% SP < 1% sem bastonetes de Auer	Qualquer uma, exceto -5q
SMD com del (5q) isolada	1 a 3	1 a 2	Nenhum ou algum	MO < 5% SP < 1% sem bastonetes de Auer	Del (5q) isolada ou mais uma alteração, menos -7 ou del (7q)
SMD com excesso de blastos (SMD-EB)					
SMD-EB tipo 1	0 a 3	1 a 3	Nenhum ou algum	MO 5% a 9%, SP 2% a 4%, sem bastonete de Auer	Qualquer
SMD-SA com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	Nenhum ou algum	MO 10% a 19%, ou MO < 5% SP a 19%, ou presença de bastonete de Auer	Qualquer

Nome	Nº de linhagens displásicas	Nº de citopenias	% de sideroblastos em anel na MO	% de blastos na MO e SP	Cariótipo
SMD não classificada (SMD-NC)					
SMD-NC com 1% blasto no SP	1 a 3	1 a 3	Nenhum ou algum	MO < 5%, SP 1%** , sem bastonete de Auer	Qualquer
SMD-NC com displasia unilinhagem e pancitopenia	1	3	> 15%*	MO < 5%, SP 1%** , sem bastonete de Auer	Qualquer
SMD-NC definida por alteração citogenética típica	0	1 a 3	> 15%*	MO < 5%, SP < 1% sem bastonete de Auer	Alteração isolada ou definidora de SMD
Citopenia refratária da criança	1 a 3	1 a 3	Nenhum	MO < 5%, SP < 2%	Qualquer

^a = citopenias definidas como hemoglobina <10 g/dl; contagem de plaquetas <100 x10⁹ /L; e contagem absoluta de neutrófilos <1,8 x10⁹/L. Muito raramente a SMD pode apresentar anemia leve ou trombocitopenia acima desses níveis. A contagem de monócitos no sangue periférico deve ser <1 x 10⁹/L. MO – medula óssea; SP – sangue periférico; * Se a mutação SF3B1 for presente; ** Encontrados em dois exames separados. ++ Casos com ≥15% sideroblastos em anel por definição têm displasia de eritroides significativas e são classificadas como SMD com sideroblastos em anel de displasia de unilinhagem.

Os pacientes com risco mais alto de SMD têm prognóstico sombrio e risco de transformação em LMA e, portanto, devem ser tratados mesmo em tempos de pandemia, como a de SARS-Covid-19⁴. Apesar de os pacientes com neoplasias hematológicas estarem sob risco mais alto de gravidade e óbito se desenvolverem SARS-Covid-19, saber balancear o risco-benefício do tratamento é fundamental para não expor o paciente a risco desnecessário, nem deixar que a doença progrida⁴.

A seguir descrevemos um caso de risco mais alto de SMD em tratamento com azacitidina e com boa evolução, discutindo o papel da medicação no tratamento da doença.

CRMS, sexo feminino, 57 anos, avaliada em julho de 2019 por conta de plaquetopenia moderada, descoberta em exame pré-operatório para ressecção de neoplasia de mama e confirmada em outros exames. Apresentava, em agosto de 2018, hemograma completo normal. A paciente era assintomática e seu exame físico normal, exceto por nódulo mamário em quadrante superior esquerdo. Em sua história pregressa, não fazia uso de medicamentos nem apresentava comorbidades. Seus exames mostravam plaquetas de 78.000/mm³ em 9 de julho e 54.000/mm³ em 27 de julho, além de monocitose mantida. Exames iniciais confirmaram a plaquetopenia 72.000/mm³, com vitamina B12, ácido fólico e hormônios tireoidianos normais e avaliação sorológica e para colagenoses negativas. Seu histopatológico mostrava um carcinoma ductal infiltrante, positivo para receptores de estrogênio e progesterona e HER negativo, com Ki67 de 10%.

Realizou exame de medula óssea que mostrou alterações displásicas: 8% de células com aspecto blástico e 12% monocitoide. A imunofenotipagem mostrou 4% de células mieloides imaturas (CD13, CD117 e CD34) e 13% de monócitos, compatíveis com diagnóstico de anemia refratária com excesso de blasto tipo 1 (AREB-1). Seu cariótipo mostrou presença de monossomia do cromossoma 7. Seu IPSS (sistema internacional de classificação de prognóstico) foi de 1,5 - risco intermediário 2; o R-IPSS de 5,2 - alto risco e seu índice de comorbidade (CIRS) de 3 - alto risco.

Foi avaliada por oncologista que prescreveu letrozol e a liberou para tratamento hematológico. Foi então iniciada azacitidina na dose de 75 mg/m², por via subcutânea, durante 7 dias (5+2), em ciclos de 28 dias. Houve uma internação por neutropenia febril em janeiro de 2020, resolvida com antibioticoterapia, não apresentando nenhum evento adverso maior. Houve

melhora de seus parâmetros hematológicos (gráficos 1 e 2), estando a paciente em tratamento até o momento, com planejamento, após a pandemia de Covid-19, de realizar ressecção da lesão mamária.

Gráfico 1: Variação das plaquetas e leucócitos durante tratamento da paciente.

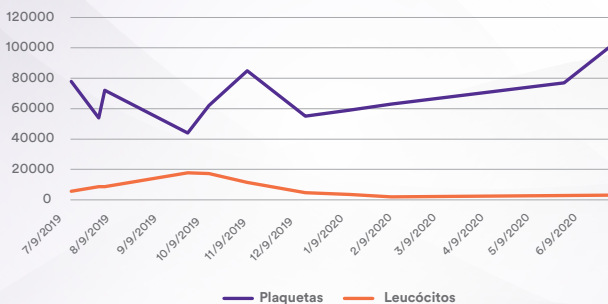
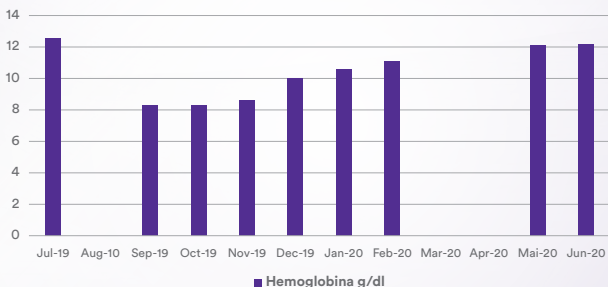


Gráfico 2: Variação da hemoglobina da paciente ao longo do tratamento.



Nesse caso, mostramos uma paciente com neoplasia mamária que, em seus exames pré-operatórios, descobriu uma SMD AREB-1. Em nossa avaliação com a oncologia, vimos que sua SMD deveria ter evolução mais desfavorável que sua neoplasia mamária e, como a paciente poderia ser tratada com inibidor de estrogênio, optamos por iniciar seu tratamento da SMD com azacitidina, obtendo excelente resposta e permitindo a continuidade do tratamento da mama. A relação de SMD secundária ao tratamento de neoplasias de mama é bem conhecida, mas a concomitância entre elas é pouco descrita^{5,6}.

A azacitidina (5-azacitidina) recebeu aprovação regular pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento de todos os subtipos de SMD. A aprovação teve base na efetividade demonstrada em um estudo randomizado, controlado e comparativo entre a azacitidina administrada por via subcutânea (SC) com

o melhor tratamento de suporte (grupo de observação) e em dois estudos de braço único, um no qual a azacitidina foi administrada via SC e no outro administrada por via intravenosa (IV). A dose de azacitidina, 75 mg/m²/dia por 7 dias a cada 28 dias, foi a mesma nos três estudos⁸. O estudo CALGB 9221 foi randomizado, multicêntrico e a aberto, comparando o perfil de segurança e de eficácia de azacitidina subcutânea com tratamento de suporte em pacientes com qualquer um dos 5 subtipos de SMD. A ORR dos indivíduos randomizados para receber azacitidina foi de 60% em comparação com 5% dentre sujeitos randomizados para receber tratamento de suporte ($P < 0,0001$). A ORR em indivíduos com tratamento cruzado para azacitidina foi de 47% em comparação com 5% dos pacientes que permaneceram no braço de observação. O benefício clínico da resposta ao tratamento com azacitidina foi demonstrado em aumentos duradouros de contagem no sangue, tornando as transfusões desnecessárias. As reduções de

porcentagem de blastos em medula óssea também foram similarmente duradouras⁹.

Recentemente, vários estudos de vida real têm confirmado a efetividade e o perfil de segurança da azacitidina no tratamento da SMD. Um estudo retrospectivo japonês avaliou 85 pacientes com SMD tratados com azacitidina. A taxa de resposta global foi de 53% (24% de resposta completa), 16 pacientes apresentaram neutropenia e infecção grau > 3, com 5 óbitos por infecção grave, sendo que um R-IPSS mais elevado (HR 2,71 [IC 95%: 1,21-5,30; p = 0,005]) e o sexo masculino (HR 1,97 [IC 95%: 1,20-3,81; p = 0,043]) foram preditivos de pior prognóstico em uma análise multivariável¹⁰. O Grupo Helênico de Estudo da SMD publicou um estudo retrospectivo com 353 pacientes com IPSS intermediário 2 ou alto risco tratados com azacitidina. O estudo demonstrou o impacto da manutenção da azacitidina nos pacientes que apresentaram resposta de doença estável com o tratamento. Dos 86

pacientes com doença estável, 51,6% (44 pacientes) continuaram o tratamento e o restante descontinuou o medicamento. A manutenção do tratamento foi relacionada a menor risco de transformação para LMA e maior sobrevida global, com sobrevida estimada mediana livre de LMA de 38 meses para o grupo que manteve o tratamento (IC 95%: 10,7-65,3) *versus* 15 meses para o grupo que não o manteve (IC 95%: 10,4-19,6), $p < 0,001$, e sobrevida estimada mediana global de 20 meses para o grupo do tratamento (IC 95%: 5,5-34,5) *versus* 11 meses (IC 95%: 5,8-16,2), $p < 0,001$. Portanto, pacientes com SMD que atingem SD nos primeiros 6 meses de tratamento com azacitidina como melhor resposta devem continuar recebendo azacitidina, pois podem se beneficiar com o tratamento prolongado⁹.

Em um estudo prospectivo, de mundo real, o Grupo Holandês avaliou os resultados da azacitidina no tratamento da SMD na prática clínica, avaliando a resposta hematológica

de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Trabalho de SMD (IWG-MDS). Foram estudados 202 pacientes, com mediana de observação de 12,4 meses (1-43 meses). Alcançaram resposta hematológica 172 pacientes (86%), sendo 85 (49%) após mediana de 2 ciclos em uma ou mais linhagens celulares¹⁻¹³. Foi obtida resposta eritroide em 35% dos pacientes com mediana de 4 ciclos (2-26), resposta plaquetária em 54% dos pacientes com mediana de 2 ciclos (1-14) e resposta neutrofílica em 24% dos pacientes com mediana de 4 ciclos¹⁻¹⁰. Nos pacientes que eram dependentes de transfusão, 34% tornaram-se independentes de transfusão de hemácias com mediana de 4 ciclos (2-13) e 45% independentes de transfusão de plaquetas com mediana de 3,5 ciclos (2-26). Em relação à descontinuação do tratamento, nos 6 ciclos iniciais, os motivos foram eventos adversos (30%), decisão do paciente (13%), não resposta (25%), progressão de doença (19%) e por outras razões 13%. A sobrevida global mediana foi de 23,2 meses com 73% em 1 ano¹⁰.

Em outro estudo de mundo real, o grupo Canadense estudou 1.101 pacientes tratados com azacitidina para SMD de alto risco e LMA com baixa contagem de blastos. Em relação à posologia, a maioria dos pacientes realizou o “esquema de posologia 5-2-2 dias” de administração (62,9%). A sobrevida global foi de 11,6 meses (IC 95%: 10,7-12,4) e de 18 meses (IC 95%: 16,6-19,1) para os pacientes que fizeram ao menos 4 ciclos. Esses resultados são inferiores aos observados nos estudos clínicos, provavelmente refletindo as diferenças entre pacientes selecionados para estudos clínicos em comparação àqueles tratados no “mundo real”. No entanto, a SG mais alta em 2/3 dos pacientes que receberam ao menos 4 ciclos de tratamento reforça a necessidade de administração mantida até que haja benefícios terapêuticos¹¹.

O principal evento adverso dos hipometilantes é a mielotoxicidade. Uma revisão sistemática com metanálise

mostrou aumento do risco-relativo (RR) de neutropenia de alto grau (RR 1,41; IC 95%: 1,18-1,69; $p < 0,001$) e trombocitopenia de alto grau - grau > 3 (RR 1,28; IC 95%: 1,01-1,62; $p < 0,05$) quando comparado a outras terapias e independentemente de qual hipometilante é utilizado. No entanto, houve heterogeneidade nas análises de RR dentre os estudos. Os agentes hipometilantes não aumentaram significativamente o risco de anemia de alto grau, leucopenia ou neutropenia febril em comparação à assistência convencional¹⁴. Outra metanálise avaliou o risco de infecções com uso de hipometilantes. Em 9 estudos com 2.184 pacientes, houve maior risco de infecções grau > 3 , em comparação a outros tratamentos (RR 1,30; IC 95%: 1,02-1,66) na coorte completa e no subgrupo de pacientes de 60 anos (RR 1,19; IC 95%: 1,01-1,39). Não houve aumento de risco de infecções fatais (RR 1,44; IC 95%: 0,72-2,89)¹³.



Em conclusão, o caso apresentado exemplifica bem o paciente típico, com SMD de alto risco, que se beneficia com o tratamento com azacitidina mesmo em período de pandemia de SARS-Covid-19. Essa conduta está de acordo com as recomendações de um painel de especialistas, publicadas recentemente, que preconizam, quando indicado, o tratamento da SMD de alto risco de preferência com azacitidina subcutânea, como no caso⁴.

A azacitidina, por sua comodidade posológica (uso subcutâneo), efetividade e perfil de toxicidade, é a escolha racional para o tratamento inicial desses pacientes sem necessidade de internação.

WINDUZA®

azacitidina 100 mg



Winduza® (azacitidina) está aprovada em 20 países e oferece acesso a + de 20 mil pacientes com SMD no mundo.^{1,2}

1º em vendas

nos Estados Unidos, na Austrália e na Colômbia.



Austrália

Estados Unidos



Outros países



Brasil

Aprovado nos seguintes países:

Argélia, Austrália, Bielorrússia, Brasil, Chile, Colômbia, Cazaquistão, Estados Unidos, Malásia, Marrocos, Nova Zelândia, Sri Lanka, Ucrânia, Uzbequistão, Venezuela e Vietnã.

Referências bibliográficas: 1. DOU (ISSN 1677-7042 - nº 134, segunda-feira, 15 de julho de 2019). 2. Dados internos da Dr. Reddy's.

Referências BIBLIOGRÁFICAS

1. Seiter K. *Myelodisplasia: New Approaches*. *Curr Treat Opt in Oncol*. 2013;14:156-69.
2. Hellstrom-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P, et al. *Myelodysplastic Syndromes: moving towards personalized management*. *Haematologica*. 2020;105(7):1765-79.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. *The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia*. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Sekeres MA, Steensma DP, DeZern A, et al. *Covid-19 and Myelodysplastic Syndromes: frequently asked questions*. Disponível em: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myelodysplastic-syndromes>. Acessado em 24 de julho de 2020.
5. Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. *Special Considerations in Management of Adults Patients with Acute Leukemias and Myeloid Neoplasms in the Covid-19 era: recommendations from a panel of international experts*. *Lancet Hematol*. 2020 jun 18; S2352-3026(20)30205-2.
6. Murthy GSG, Abedin S. *Myeloid Malignancies After Treatment for Solid Tumours*. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(1):40-6.

7. Jabagi MJ, Vey N, Gonçalves A, et al. *Evaluation of the Incidence of Hematologic Malignant Neoplasms Among Breast Cancer Survivors in France*. JAMA Netw Open. 2019;2(1):e187147.
8. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. *FDA Drug Approval Summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension*. Oncologist. 2005; 10(3):176-82. doi: 10.1634/theoncologist.10-3-176.
9. Fakhri RE, Komrokji R, Shaheen M, et al. *Azacitidine Use for Myeloid Neoplasms*. Clin Lymph Miel & Leuk. 2018;18(4):e147-55.
10. Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. *Evaluation of Azacitidine in Patients with Transplant-Ineligible Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes in a Japanese Clinical Setting*. Oncol Letters. 2020;19:1317-21.
11. Papageorgiou SG, Kontos CK, Tsiambalis T, et al. *The Outcome of Patients with High-Risk MDS Achieving Stable Disease After Treatment with 5-azacitidine: a retrospective analysis of the Hellenic (Greek) MDS Study Group*. Hematol Oncol. 2018;36:693-700.
12. Cruijnsen M, Velden WJF, Haan AFJ, et al. *Use of Azacitidine and Its Safety and Efficacy in Daily Clinical Practice in The Netherlands: the OCEAN Study*. Leuk & Lymph 2020;12:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1775217. On-line ahead of print.

13. Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, et al. *Azacitidine in the “Real-Word”: an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome / low blast count acute myeloid leukemia patients in Ontario, Canada.* British J Hematol. 2018;181:803-15.
14. Gao C, Wang J, Li Y, et al. *Incidence and Risk of Hematologic Toxicities with Hypomethylating Agents in the Treatment of Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: a Systematic review and meta-analysis.* Medicine. 2018;97:34(e11860).
15. Shargian-Alon L, Gurion R, Raanani P, et al. *Hypomethylating Agents-Associated Infections – Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Clin Lymph Myel & Leuk. 2018;18(9):603-10.



AlamTec
Ciência Médica Editorial

Coordenação editorial científica: © 2020 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

WINDUZA®
azacitidina

APRESENTAÇÃO: pó liofilizado para injeção, 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. **INDICAÇÕES:** WINDUZA® é indicada para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mieloide aguda com 20%-30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). **CONTRAINDICAÇÕES:** a WINDUZA® é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (azacitidina ou manitol). A WINDUZA® é também contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** a azacitidina pode causar danos fetais quando administrada a uma mulher grávida. Estudos de embriotoxicidade iniciais em camundongos revelaram uma frequência de 44% de morte embrionária intrauterina (reabsorção aumentada) após injeção IP (intraperitoneal) única de 6 mg/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) 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/m² (aproximadamente 4%-16% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²). Em ratos a azacitidina foi claramente embriotóxica quando administrada IP nos dias 4-8 da gestação (pós-implantação) a uma dose de 6 mg/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²), 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/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) administrada nos dias de gestação 9, 10, 11 ou 12. Nesse estudo, a azacitidina causou morte fetal quando administrada a 3-12 mg/m² 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 anormalidades fetais incluíram anomalias no SNC (exencefalia/encefalocele), anormalidades nos membros (micromelia, pé torto, sindactilia, oligodactilia) e outros (micrognatia, gastrosquise, edema e anormalidades nas costelas). Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas utilizando azacitidina. Se essa droga for utilizada durante a

gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto recebe essa 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 **WINDUZA**[®]. **GERAL:** o tratamento com **WINDUZA**[®] está associado à neutropenia e à trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade, a fim de monitorar a resposta e a toxicidade, mas, no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo, a dosagem para ciclos subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica. A segurança e eficácia de **azacitidina** em pacientes com SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas, pois esses pacientes foram excluídos dos estudos clínicos. Como a **azacitidina** é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático preexistente 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 contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada à 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 monitorados 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 obtidas antes do início da terapia. **CARCINOGENESE, 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/m² aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) administrada IP 3 vezes por semana por 52 semanas. Maior incidência de tumores no sistema linforreticular, no pulmão, na glândula mamária e na pele foi observada em camundongos tratados com **azacitidina**

IP a 2 mg/kg (6 mg/m², aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) 1 vez por semana durante 50 semanas. Um estudo de tumorigenicidade em ratos administrados 2 vezes por semana a 15 ou 60 mg/m² (aproximadamente 20%-80% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) revelou 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 trpE8, 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 da **azacitidina** a camundongos machos a 9,9 mg/m² (aproximadamente 9% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) 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 3 vezes por semana por 11 ou 16 semanas em doses de 15 a 30 mg/m² (aproximadamente 20%-40% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) resultou em peso reduzido dos testículos e epidídimos e contagem de esperma reduzida acompanhados 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 mg/m² resultou 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 3 estudos clínicos, 62% possuíam 65 anos ou mais e 21% possuíam 75 anos ou mais. Nenhuma diferença na eficácia foi observada entre esses 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 essa 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. **USO NO SEXO MASCULINO:** não existem dados sobre o efeito da **azacitidina** na fertilidade. Em animais, os efeitos adversos da **azacitidina** na fertilidade masculina têm sido documentados. **CARCINOGENESE, 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. Homens devem ser avisados a não fecundarem mulheres enquanto receberem tratamento com **azacitidina**. **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. **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 **WINDUZA®** 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 estabelecidos. **SÍNDROME DE LISE TUMORAL:** pacientes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles com elevada carga tumoral antes do tratamento. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tomadas precauções apropriadas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nenhum estudo clínico formal de interações medicamentosas com **azacitidina** foi conduzido. 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 microsossomais conhecidas ou indutores, isso não foi estudado. Estudos *in vitro* com culturas de hepatócitos humanos indicam que a **azacitidina** a concentrações de 1 µM a 100 µM (ou seja, até 30 vezes maior que concentrações clinicamente viáveis) não induz o citocromo P450 (CYP) isoenzimas CYP 1A2, 2C19 ou 3A4/5. A **azacitidina** não mostrou inibição notável de isoenzimas P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) na faixa de concentração de 0,1 a 100 µM. Portanto, efeitos inibitórios ou indutivos clinicamente relevantes sobre o metabolismo de substratos do citocromo P450 são improváveis. **POSOLOGIA E MODO DE USAR. PREPARAÇÃO DA azacitidina:** a **azacitidina** é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, cautela deve ser tomada durante a manipulação e preparação de suspensões de **azacitidina**. Se **azacitidina** reconstituída entrar em contato com a pele, lave muito bem com água e sabão imediatamente. Se entrar em contato com membranas mucosas, enxágue muito bem com água. O frasco-ampola de **azacitidina** é para uso único e não contém conservantes. Porções não utilizadas de cada frasco devem ser adequadamente descartadas. **NÃO ARMAZENE** qualquer porção não usada para administração posterior. **PREPARAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA:** a **azacitidina** deve ser reconstituída 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**. Não filtre a suspensão após a reconstituição. Fazer isso pode remover a substância ativa. **PREPARAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA IMEDIATA:** quando mais de 1 frasco-ampola for necessário, os passos de preparação anteriores devem ser repetidos. Para doses que requeiram mais de 1 frasco-ampola, a dose deve ser dividida igualmente (ex.: dose de 150 mg = 6 mL; 2 seringas com 3 mL em cada seringa) e injetadas em 2 locais separados. Devido à retenção no frasco e na agulha, pode não ser viável remover toda a suspensão do frasco-ampola. O produto pode ser mantido à temperatura ambiente por até 1 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 por 1 seringa. Doses que requeiram mais de 1 frasco-ampola devem ser divididas igualmente em 2 seringas. O produto deve ser refrigerado imediatamente e pode ser mantido sob condições refrigeradas (2°C-8°C) por até 22 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 ressuspenso 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 **azacitidina** é administrada subcutaneamente. Doses que requeiram mais de 1 frasco-ampola devem ser divididas igualmente em 2 seringas e ser injetadas em 2 locais separados. Deve-se fazer um rodízio dos sítios para cada injeção (coxa, abdômen ou braço superior). Novas injeções devem ser administradas pelo menos 1 polegada a partir de um local antigo e nunca devem ser administradas em áreas onde o local seja mole, lesionado, vermelho ou rígido. **MANIPULAÇÃO E DESCARTE:** procedimentos para a manipulação e descarte de drogas anticâncer devem ser aplicados. Várias orientações sobre esse assunto foram publicadas. Não existe nenhum acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nas orientações sejam necessários ou apropriados. **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/m² por via subcutânea diariamente, durante 7 dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos. **CICLOS SUBSEQUENTES DE TRATAMENTO:** os ciclos podem ser repetidos a cada 4 semanas. A dose pode ser aumentada para 100 mg/m² se nenhum efeito benéfico for observado após 2 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 à resposta hematológica e toxicidade renal, e retardo ou redução de administração, conforme descrito a seguir, pode ser necessário. **AJUSTE DE DOSE BASEADO EM VALORES LABORATORIAIS HEMATOLÓGICOS:** para pacientes com contagens basais de leucócitos (início do tratamento) $\geq 3 \times 10^9/L$, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$, ajuste a dose da seguinte forma, baseado em contagens de nadir para qualquer determinado ciclo: ANC ($\times 10^9/L$) $< 0,5$ e plaquetas ($\times 10^9/L$) < 25 – ajuste da dose no próximo curso 50%; ANC ($\times 10^9/L$) $0,5 - 1,5$ e plaquetas ($\times 10^9/L$) $25 - 50$ – ajuste da dose no próximo curso 67%; ANC ($\times 10^9/L$) $> 1,5$ e plaquetas ($\times 10^9/L$) > 50 – ajuste da dose no próximo curso 100%. Para pacientes cujas contagens basais sejam WBC $< 3 \times 10^9/L$, ANC $< 1,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, os ajustes de dose devem ser baseados em contagens de nadir e celularidade de biópsia de medula óssea no momento do nadir, 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. 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 as 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. **USO EM PACIENTES GERIÁTRICOS:** a azacitidina e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins e o risco de reações tóxicas a essa droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como pacientes idosos possuem maior probabilidade de apresentarem função renal reduzida, cuidado deve ser tomado na seleção de dose, e pode ser útil monitorar a função renal. **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):** náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, pirexia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia e equimose. **REAÇÕES ADVERSAS QUE MAIS FREQUENTEMENTE ($> 2\%$) RESULTAM EM INTERVENÇÃO CLÍNICA (VIA**

SC): descontinuação: leucopenia, trombocitopenia e neutropenia; suspensão da administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia e neutropenia febril; redução de dose: leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. **REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTEMENTE OBSERVADAS (≥ 5% EM TODOS OS PACIENTES TRATADOS COM AZACITIDINA, ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA; ESTUDOS DE NÚMERO 1 E 2):** anemia, agravamento da anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dores abdominais, constipação, diarreia, sangramento gengival, fezes liquefeitas, hemorragia oral, náuseas, estomatite, vômitos, dores torácicas, contusão no local da injeção, eritema no local da injeção, granuloma no local da injeção, dor no local da injeção, mudanças de pigmentação no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, edema no local da injeção, letargia, mal-estar, pirexia, nasofaringite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, hemorragia pós-procedimento, anorexia, artralgia, dores nas paredes torácicas, mialgia, vertigem, cefaleia, ansiedade, insônia, dispneia, pele seca, equimose, eritema, erupções cutâneas, nódulo cutâneo, urticária, hematoma, hipotensão e petéquias. **REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTEMENTE OBSERVADAS (≥ 5% DOS PACIENTES TRATADOS COM AZACITIDINA E O PERCENTUAL COM REAÇÕES DE GRAU 3/4 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO PELOS CRITÉRIOS COMUNS DE TOXICIDADE (CTC - COMMON TOXICITY CRITERIA), PELO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER DOS ESTADOS UNIDOS (NCI):** anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dores abdominais, constipação, dispepsia, náuseas, vômitos, fadiga, contusão no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, enrijecimento no local da injeção, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, pirexia, rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, perda de peso, hipocalcemia, letargia, ansiedade, insônia, hematúria, dispneia, dispneia aos esforços, dores faringo-laríngeas, eritema, petéquias, prurido, erupção cutânea e hipertensão. **EXPERIÊNCIA PÓS-LANÇAMENTO EM MERCADO:** os seguintes eventos foram relatados no cenário pós-comercialização: infecções e infestações: fascite necrosante; transtornos do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral; distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar intersticial (DPI); pele e distúrbios do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica aguda febril; pioderma gangrenosa; distúrbios gerais e condições no local da administração: necrose no local da injeção. **SUPERDOSE:** um caso de superdosagem com **azacitidina** foi relatado durante estudos clínicos. Um paciente apresentou diarreia, náusea e vômitos após receber uma dose IV única de aproximadamente 290 mg/m², quase 4 vezes a dose inicial recomendada. Os eventos foram resolvidos sem sequelas 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 azacitidina.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. 1.5143.0046.

Farmacêutica responsável: Fabíola F. Rorato - CRF SP: 38.718.

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,

FTO Unit VII, Plot No. P1 to P9 Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District - 530 046, Andhra Pradesh, Índia.

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140

CNPJ.: 03.978.166/0001-75

carebrasil@drreddys.com

SAC 0800 87 89 055.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA/USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

WI mini V02-04/2020.

CONTRAINDICAÇÕES: A **WINDUZA®** É CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO (**AZACITIDINA** OU MANITOL). A **WINDUZA®** É TAMBÉM CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS AVANÇADOS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** 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.

Aceleramos o
acesso a medicamentos
de qualidade e com
preços acessíveis porque

**Good Health
Can't Wait.**

Dr.Reddy's 

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO



www.drreddys.com



SAC 0800 87 89 055

carebrasil@drreddys.com

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís
CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil

Material destinado aos profissionais de saúde
habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.