

WINDUZA[®]

azacitidina 100 mg



Good Health Can't Wait.

Dr.Reddy's



**DR. RONALD
PALLOTTA**

CRM 62.733-SP/13.958-BA

Hematologista responsável pelo Ambulatório de Falências Medulares e TMO do Hospital Estadual Mário Covas; professor instrutor na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; preceptor de Hematologia na Faculdade de Medicina do ABC.

CASO CLÍNICO

Paciente com SMD de alto risco que progrediu para LMA: nova combinação de hipometilante, 5-azacitidina com venetoclax se mostrou efetiva e bem tolerada.

Relato do CASO

A Síndrome Mielodisplásica compreende um grupo heterogêneo de doenças com evoluções clínicas diversas, de etiologia multifatorial que altera as células-tronco hematopoiéticas e o microambiente medular, induzindo a uma hematopoiese ineficaz.¹

O *International Prognostic Scoring System Revised* (IPSS-R) permite estratificar a SMD em 5 diferentes grupos, que de forma didática podem ser dicotomizados em:

- baixo risco = compreende os grupos denominados como *Very Low* e *Low Risk*;
- alto risco = compreende os grupos denominados como *Intermediate*, *High* e *Very High Risk*.

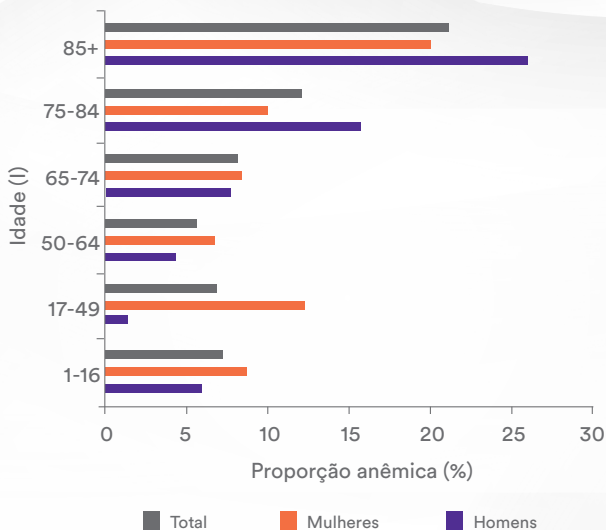
No grupo de baixo risco, a ação no microambiente medular é a base da estratégia terapêutica, com o uso de fatores de crescimento como eritropoietina, G-CSF, eltrombopague, além de quelação de ferro. Em casos específicos, como na síndrome do 5q-, o uso de lenalidomida e mais recentemente o de proteínas recombinantes, como o luspatercept, aumentam as opções de tratamento.²⁻¹¹

Mas, no grupo de alto risco, a ação na célula-tronco é a base do tratamento e as opções medicamentosas são mais limitadas. A terapia intensiva, que inclui o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, é a principal estratégia quando factível.²⁻¹¹

Porém como atuar em pacientes não elegíveis? Para abordar esse tema apresentamos um caso de vida real.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Paciente L. R. A., mulher, 75 anos com antecedente de HAS, foi trazida pela neta, que é médica, para avaliação em 2016 devido ao quadro de anemia sintomática.



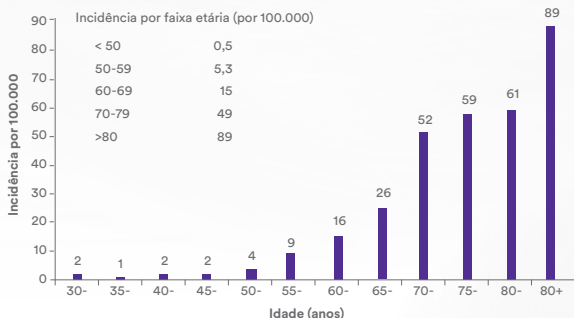
Prevalência de anemia (Não Clin Proc 2007; 82(8):958-966).

Clinicamente a paciente estava em BEG, consciente, orientada, descorada, com restante do exame físico geral qualitativo e quantitativo normais, bem como exame físico específico.

O perfil laboratorial em 2016 demonstrava eritrograma com Hb 8,5 g/dL e Hto 25,5% com VCM 96 fl, HCM 31 pg e RDW 18%, sendo descrito macrocitose + e reticulócitos 0,6%; leucograma com 1.374 cels/mm³, sendo neutrófilos segmentados 604/mm³, eosinófilos 14/mm³, basófilos 0, linfócitos 658/mm³, monócitos 98/mm³ e plaquetograma com 48.000 plaquetas/mm³. O nível de ferritina era de 650 ng/ml na época.

Com esse quadro de pancitopenia, caracterizada por anemia macrocítica de causa central, neutropenia moderada e plaquetopenia, foi solicitado estudo da medula óssea com hipótese de Síndrome Mielodisplásica.

SMD: doença do idoso



Willemsen PL, et al Br J Haematol. 1994 Aug; 87(4):743-5

O estudo demonstrou os resultados abaixo.

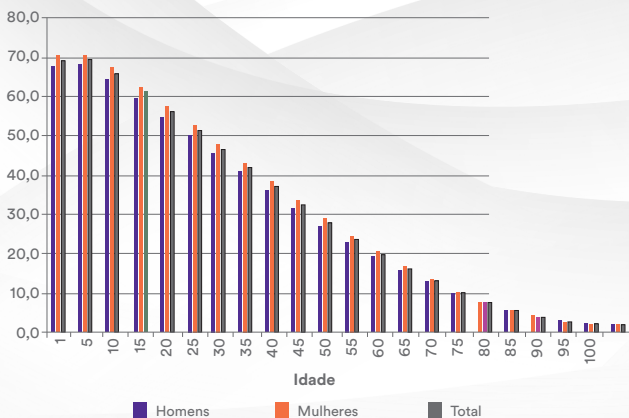
- Mielograma: medula óssea hipercelular para idade, com diseritropoiese, associada à disgranulocitopoiese, com presença de 11% de mieloblastos e megacariócitos hipolobulados. Estudo do ferro com sideroblastos 3%, sideroblastos em anel 2%, ferro medular aumentado.
- Imunofenotipagem: 9,7% de células CD34, CD 33 +.
- Cariótipo: 46 XX em 30 metáfases analisadas.
- Genótipo: não realizado, embora por vezes alterações pontuais possam ser encontradas. Mas, na rotina médica, é difícil ter essa análise viabilizada uma vez que, diferentemente da leucemia mieloide aguda, os painéis ainda não estão definidos.

Dessa forma, a paciente de 75 anos, com essas características clínicas e laboratoriais, teve confirmado o diagnóstico de SMD, com perfil de alto risco pela FAB (anemia refratária com excesso de blastos = AREB) e IPSS R de 6 (alto risco), sendo ajustado pela idade de 6.1 (risco muito alto - de acordo com IPSS-RA).²⁻⁸

(International Prognostic Scoring System Revised - pode ser feito pelo aplicativo <https://www.mds-foundation.org/calculator/advanced/>).

Em reunião familiar, com paciente e familiares (filhos e netos), foi exposta a situação de que a SMD é uma doença do idoso, que induz a uma expectativa de vida mais reservada, por vezes progredindo para leucemia aguda. No caso da sra. L.R.A., o risco para essa evolução era muito alto, porém a prudência na escolha do tratamento, em especial dos mais agressivos nesse grupo de pacientes, é fundamental.

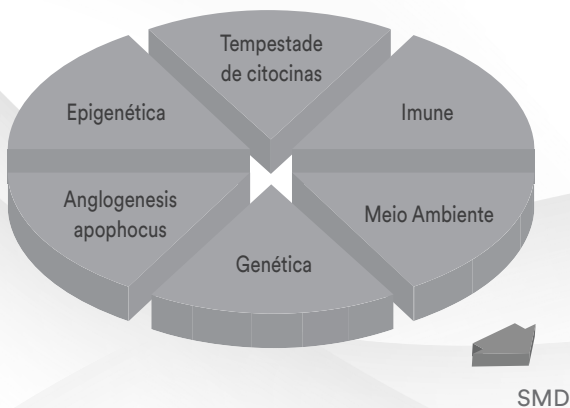
Expectativa de vida UEA em 2008



Com base na fisiopatologia multifatorial, foi explicado que a SMD se caracteriza por apresentar a hematopoiese de forma ineficaz. Por analogia, uma doença de “solo e semente”, ou seja, uma combinação de fatores do microambiente medular e da célula-tronco, onde o papel da epigenética

modulando o DNA se faz fundamental para a compreensão dessa síndrome e seus fenótipos.⁷

Fisiopatologia multifatorial



Bennett JM, et al *Br J Haematol* 1982. 51: 189-99

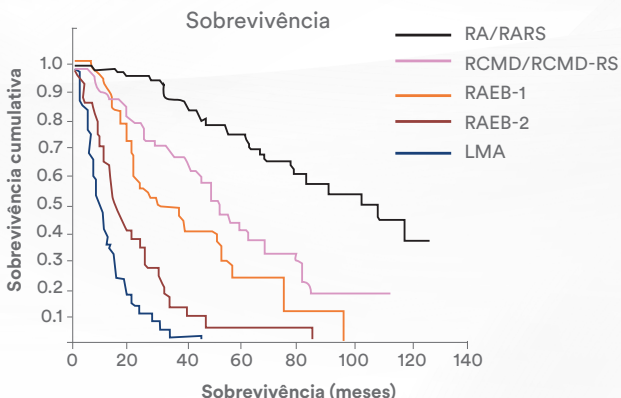
Foram utilizados os parâmetros morfológicos para explicar como se chegou ao diagnóstico e à classificação.

Tabela 1 - Classificação de FAB e suas características, seguindo os aspectos morfológicos do sangue periférico e da medula óssea

	Anemia refratária (AR)	Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)	Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB)	Leocemia mielomonocítica crônica (LMMC)
Blastos no Sangue Periférico (SP)	<1%	<1%	<5%	>5%	<5%
Blastos de Medula Óssea (MO)	<5%	<5%	5 - 20%	21 - 30%	1 - 20%
Sideroblastos em anel (MO)	<15%	>15%
Monócitos/mm ³	>1000mm ³

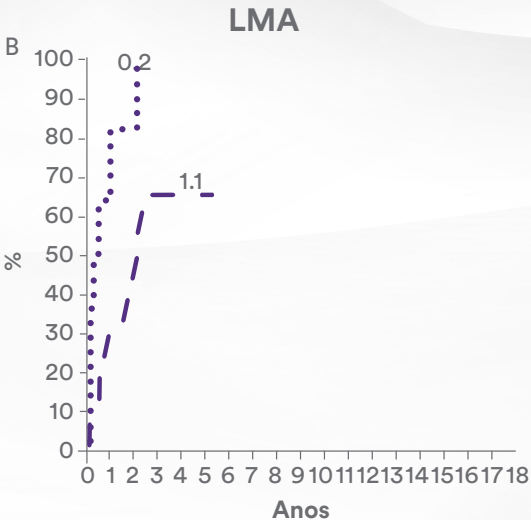
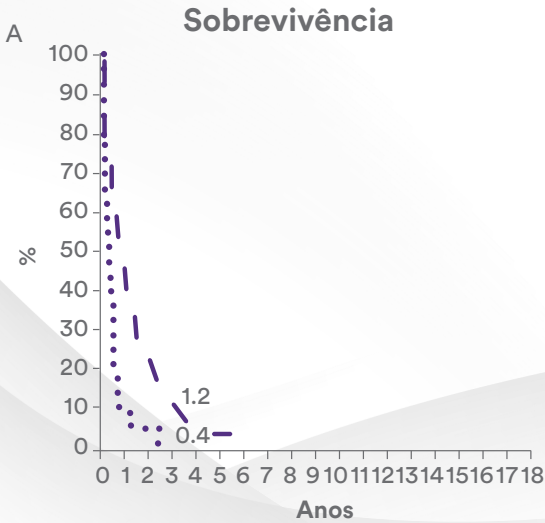
Foram utilizados os índices prognósticos para definir a perspectiva de evolução e elaborar a melhor estratégia terapêutica.²⁻¹¹

Classificação OMS



Malcovati L, et al *J Clin Oncol*. 2005; 23:7594-603.

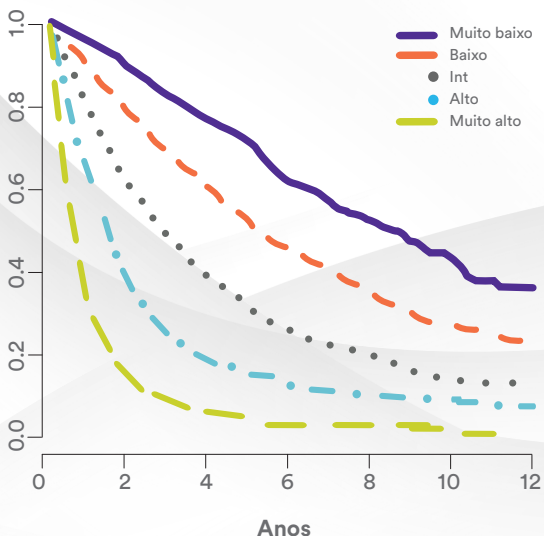
IPSS: INT-2 e alto risco



Greenberg P, et al *Blood*, 1997. 89:2079-98

Sobrevivência baseada no risco prognóstico IPSS-R baseado em categorias.

Sobrevivência relacionada a pacientes com prognóstico de SMD categorias de risco (curvas de Kaplan-Meier, n = 7012).

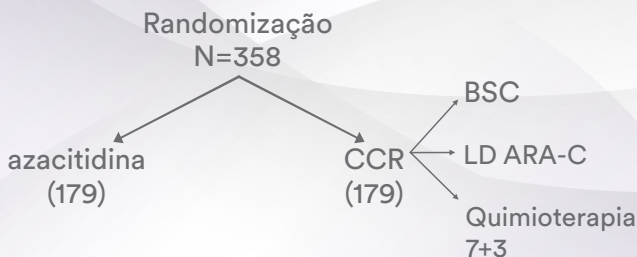


Foram analisadas as possibilidades terapêuticas, focando tratamento intensivo, modulador ou paliativo com suporte.⁶⁻¹¹

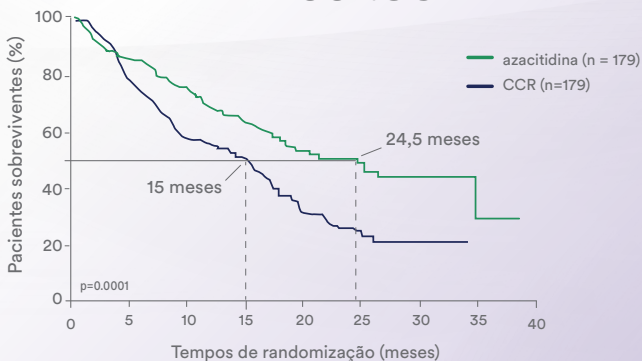
Com base no clássico estudo do professor John F. Seymour, publicado na revista Blood, em 2008, *Effects of Azacitidine (AZA) Vs Conventional Care Regimens (CCR) in Elderly (≥75 years) Patients (Pts) with Myelodysplastic Syndromes (MDS) from the AZA-001 Survival Trial*, foram acessadas as possibilidades de tratamento.⁶

AZA-001

Investigador CCR
seleção de tratamento

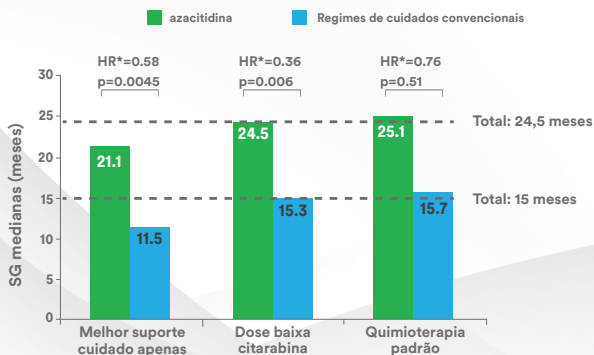


AZA001:SG



Fenaux P. et al. Lancet Oncol 2009; 10:223-32.

AZA001:SG - azacitidina vs esquemas convencionais de cuidados individuais



* Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado ajustado para tratamento, subgrupo, Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental PS, LDH, hemoglobina, número de transfusões de hemácias e presença ou ausência de anormalidade citogenética - 7/del (7q).

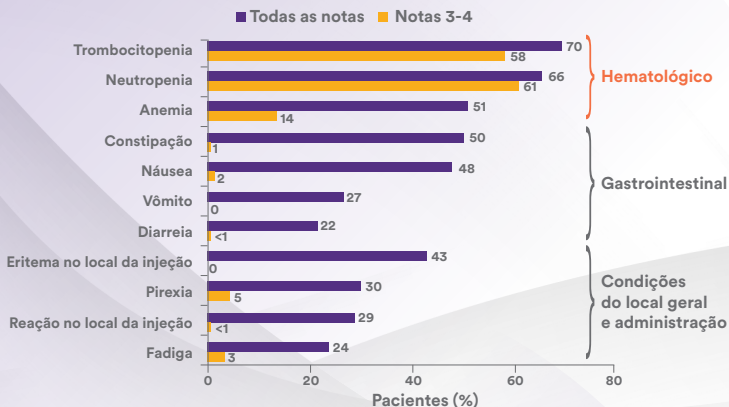
LDH: lactate dehydrogenase; PS: performance status
HR: hazard ratio

Fenaux P. et al. Lancet Oncol 2009. 10:223-32.

Dessa forma, optou-se por tratamento não agressivo baseado na hipometilação, usando a azacitidina na dose de 75 mg/m² por 7 dias aplicada via subcutânea (SC).

Paciente teve boa resposta, sem maiores efeitos colaterais. Apenas hiperemia em local de punção que melhorou com a crioterapia.

AZA001:SG AEs que ocorreram em $\geq 20\%$ de pacientes que receberam azacitidina (n=175)



Sandini V. et al. Eur Haematol. 2010;85:130-8

Paciente evoluiu bem por 3 anos. Sem necessidade de internação ou de suporte transfusional, com excelente qualidade de vida, mantendo suas atividades habituais, com perfil hematemétrico estável.

Em final de 2018, apresentou queda da própria altura em viagem ao exterior para as festas de final de ano com fratura de colo de fêmur, requerendo intervenção cirúrgica.

O tratamento hematológico foi interrompido por 3 meses pelas dificuldades pessoais e familiares.

No retorno, em março de 2019, o quadro hematológico da paciente foi reavaliado, e os exames demonstraram no sangue periférico eritrograma com Hb 11 g/dL com VCM 94 fl, HCM 32 pg e RDW 16% e reticulócitos 0,8%; leucograma com 2.800 cels/mm³, sendo neutrófilos segmentados 890/mm³, eosinófilos 10/mm³, basófilos 0, linfócitos 1.800/mm³, monócitos 100/mm³ e plaquetograma com 88.000 plaquetas/mm³.

O estudo da medula óssea demonstrou os dados apresentados abaixo.

- Mielograma: com padrão de hiperplasia para idade, apresentando displasia das 3 séries, com parada de maturação na linhagem granulocítica, sendo observados 20% de blastos com características mieloides.
- Imunofenotipagem: com 20% de mioblastos CD34, CD 33+.
- Cariótipo: 46 XX em 20 metáfases.

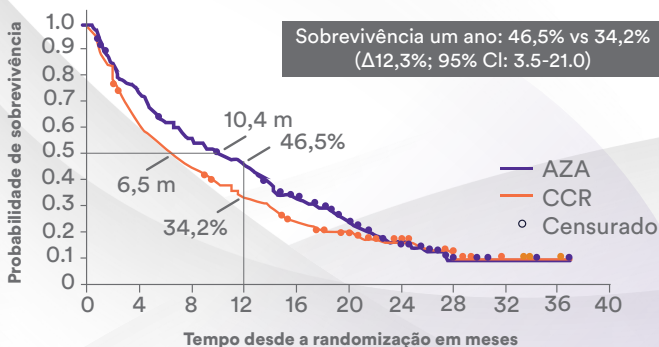
Devido aos sinais de progressão na medula óssea, nós nos reunimos com a paciente e seus familiares para expor a situação e as opções de tratamento, novamente focando quimioterapia agressiva, hipometilação ou paliativo de suporte.

A paciente, agora com 78 anos, não é elegível à quimioterapia intensiva. Estudos demonstram que a sobrevida geral é mais longa e a incidência de remissão é maior entre os pacientes que receberam azacitidina associados ao venetoclax do que entre aqueles que receberam azacitidina como monoterapia, em especial para pacientes idosos com LMA e potencialmente para pacientes com SMD em progressão para LMA.

Optou-se pela associação de azacitidina, na dose padrão de 75 mg/m²/d por via SC nos dias 1-7 a cada 28 dias, associado ao venetoclax na dose-alvo de 400 mg VO ao dia contínuo.

Estudo mais antigo AZA-001 LMA vs CCR em LMA: Sobrevida Global

SG mediana^{ab}: AZA = 10,4 meses (95% CI: 8.0-12.7) vs CCR = 6,5 meses (95% CI: 5.0-8.5)
Análise não estratificada: HR = 0.84 (95% CI: 0.69-1.02); log-rank P = .0829
Análise estratificada^c: HR = 0.85 (95% CI: 0.69-1.03); log-rank P = .1009



Nº em risco:

— AZA	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0
— CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0

^a População ITT. ^b Follow-up SG mediana 24.4 meses, com 193 óbitos no braço AZA (80,1%) e 201 óbitos no braço CCR (81,4%). ^c Estabilizado por ECOG PS e risco citogenético.

Dombret H. et al. *Blood*. 2015; 126: 291-299.

Fase Ib VEN + HMA: características do paciente

Características	N= 145*	Característica chave	N= 145*
Idade média (intervalo), anos	74 (65-86)	Idade ≥75 anos, n (%)	62 (43) ←
Masculino, n (%)	81 (56)	Citogenética †, n (%)	
Pontuação de desempenho ECOG, n (%)		Risco intermediário	74 (51)
0	32 (22)	Baixo risco	71 (49) ←
1	90 (62)	Mutação †, n (%)	
2	23 (16)	FLT3	14 (10)
Blastos de medula óssea na linha de base, n (%)		IDH 1/2	22 (15)
<30%	44 (30)	TP53	16 (11)
31-50%	48 (33)	LMA secundário, n (%)	36 (25)
> 50%	53 (37) ←		
Mediana de meses de estudo (intervalo)	8.9 (0.2-31.7)		
Uso de hidroxiureia de linha de base, n (%)	14 (10) ←		

Dados de corte: 7 de julho de 2017 a mediana de meses de acompanhamento foi de 15,6.

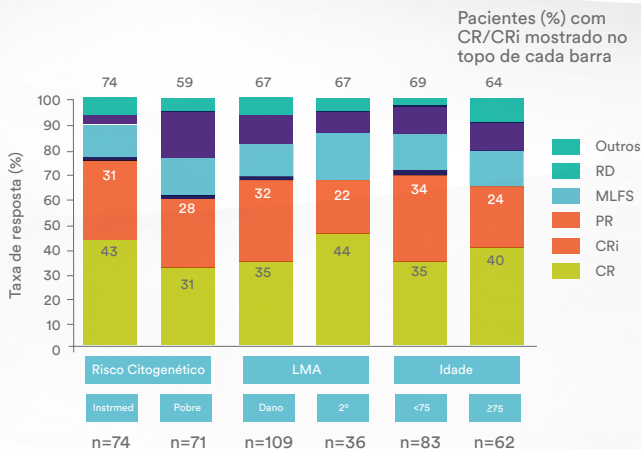
Incluído 11 pacientes tratados com 1200 mg com venetoclax.

† Grupos de risco citogenético definidos na diretriz da NCCN de 2014, versão 2.

‡ Dados informados pelo site; a ser confirmado pelo laboratório central.

DiNardo CD. et al. EHA Annual Congress. 2018.

Fase Ib VEN + HMA em LMA: taxa de resposta por subgrupo de pacientes



DiNardo CD et al. European Hematology Association Congress 2018; Stockholm, Sweden.

Paciente vem evoluindo com boa resposta e boa tolerância ao tratamento, sem sinais de efeitos colaterais em 1 ano de tratamento.

A incidência de neutropenia febril – descrita como maior no grupo venetoclax-azacitidina do que no grupo controle – não foi constatada na nossa paciente, e o perfil hematimétrico permanece sem sinais de progressão.¹²⁻¹³

Fase Ib VEN + HMA em LMA Tratamento Emergente AE

AEs em ≥ 25% dos pacientes	Qualquer grau	Grau 3/4	AEs graves em ≥ 3% dos pacientes	N= 145
Qualquer evento, n(%)	145 (100)	141 (97)	Qualquer evento, n (%)	102 (70)
Náusea	88 (61)	2 (1)	Neutropenia febril	46 (32)
Diarreia	76 (52)	7 (5)	Pneumonia	17 (12)
Constipação	70 (48)	2 (1)	Infecção bacteriana	9 (6)
Neutropenia febril	63 (43)	63 (43)	Infecção pulmonar	7 (5)
Fadiga	54 (37)	8 (6)	Sepsia	6 (4)
Hipocalemia	49 (34)	15 (10)	Hipotensão	5 (3)
Perde de apetite	48 (33)	3 (2)	Mudanças de status mental	4 (3)
Contagem de leucócitos diminuída	45 (31)	45 (31)	Hemorragia gastrointestinal	4 (3)
Vômito	44 (30)	0	Inflamação da mucosa	4 (3)
Contagem de plaquetas diminuída	42 (30)	35 (24)	Disposição do paciente	N= 145*
Anemia	40 (28)	36 (25)	Mortes, n (%)	
Tosse	41 (28)	0	≤30 dias após o início do Ven	5 (3) –
Edema periférico	41 (28)	0	≤60 dias após o início do Ven	11 (8)

Nenhuma evidência clínica ou laboratorial de TLS

DiNardo CD et al. European Hematology Association Congress 2018; Stockholm, Sweden.

CONCLUSÃO

O uso de hipometilantes como monoterapia tem sido a estratégia terapêutica mais utilizada para melhorar os resultados de pacientes com Síndromes Mielodisplásicas de alto risco, viabilizando o aumento na sobrevida global e no tempo de progressão para LMA.⁶⁻¹¹

Dentre os hipometilantes, a 5-azacitidina exerce seus efeitos antineoplásicos, causando hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea.⁶⁻¹¹

Em pacientes com progressão de doença para LMA, as taxas de remissão variam de 17,9% a 28,3% e requerem tempo médio de 2,8 meses para a primeira resposta (remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta, com variação de 0,8 a 13,2 meses) e a sobrevida global média é menor que 1 ano.^{12,13}

A nova combinação de hipometilante 5-azacitidina com venetoclax se mostrou efetiva e bem tolerada por pacientes idosos com LMA não elegíveis para tratamento intensivo.

Na dose de 400 mg de venetoclax associada à hipometilante induziu uma taxa de resposta de remissão completa composta (remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta) de 66,4%, com mortalidade precoce baixa e SG mediana de 14,7 meses.^{12,13}



Acesso e qualidade
azacitidina da Dr. Reddy's
aprovados pelo FDA.¹



A mesma fábrica que
produz para o Brasil
produz para o mundo.
Nossa qualidade é
mundialmente aprovada.³



A Dr. Reddy's é a
3º maior empresa
em venda de genéricos
oncológicos nos Estados
Unidos em valor.⁴



Acesse
e veja

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.

WINDUZA[®]
azacitidina 100 mg

Winduza[®] (azacitidina)
está aprovada em
20 países e oferece
acesso a **+ de 20 mil**
pacientes com SMD no
mundo.^{2,3}

Referências bibliográficas: 1. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=201537>
2. DOU (ISSN 1677-7042 - nº 134, segunda-feira, 15 de julho de 2019). 3. Dados internos. 4. IQVIA – abril/2020. 5. IQVIA – julho/2020.

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

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

Referências BIBLIOGRÁFICAS

1. Williamson P.J., Kruger A.R., Reynolds P.J., Hamblin T.J., Oscier D.G. *Establishing the Incidence of Myelodysplastic Syndrome*. Br. J. Haematol 1994; 87: 745-6.
2. Greenberg P.L. et al. *Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes*. Blood, 2012 sep 20,120 (12):2454-65.
3. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. *Proposals for the Classification of the Myelodysplastic Syndromes*. Br. J. Haematol. 1982; 51:189-99.
4. Malcovati I. et al. *Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol. 2005; 23:7594-603.
5. Greenberg P.L. et al. *Myelodysplastic Syndromes: clinical and biological advances*. editado por Peter L. Greenberg. 2005. Cambridge University Press.

6. Seymour J.F. et al. *Effects of Azacitidine (AZA) Vs Conventional Care Regimens (CCR) in Elderly (≥ 75 years) Patients (Pts) with Myelodysplastic Syndromes (MDS) from the AZA-001 Survival Trial.* Blood. 2008; 112 (11): 3629.
7. Nannya Y. et al. *Molecular Characteristics That Predict Response to Azacitidine Therapy.* EHA Library. 6/12/20; 294711; EP794.
8. Stein E.M. et al. *Real-world clinical outcomes in patients with myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents in the US: a seer-medicare analysis.* EHA Library. 6/12/20; 294719; EP802
9. Fenau P. et al. *Efficacy of Azacitidine Compared with That of Conventional Care Regimens in the Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes: a randomised, open-label, phase III study.* Lancet Oncol.2009;10:223-32.
10. Dombret H. et al. *International Phase 3 Study of Azacitidine Vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with $>30\%$ Blasts.* Blood.2015,126:291-9.



11. Konstantinos I. et al. *Effect of Azacytidine on Survival and Leukemia Evolution in Intermediate-Risk MDS: a retrospective cohort analysis of the hellenic national registry of myelodysplastic and hypoplastic syndromes.* 6/12/20; 294741; EP824.
12. Dinardo D.C. et al. *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venetoclax with Azacitidine Vs Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Therapy.* EHA Annual Congress. 2018. Stockholm, Sweeden.
13. Dinardo D.C. et al. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.* N Engl J Med 2020;383:617-29.

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/encefalocelo), 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 hipocalemia (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

DRL-2156 - Setembro/2020

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

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