

WINDUZA®
azacitidina 100 mg



Dossiê

TÉCNICO CIENTÍFICO



Prof. Dr. Ronald Pallotta
CRM-SP 62.733 | CRM-BA 13.958



Cláudia Lara Fonseca
CRF-MG 23.121

Índice

3

Conceitos técnicos sobre o tratamento de síndrome mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda

Prof. Dr. Ronald Pallotta

14

Conceitos técnicos de equivalência farmacêutica, terapêutica, bioequivalência e características de Winduza®

Cláudia Lara Fonseca

18

Ficha técnica do produto

Dr. Reddy's

34

Conceitos técnicos sobre o tratamento de síndrome mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda

Prof. Dr. Ronald Pallotta

CRM-SP 62.733 | CRM-BA 13.958

Hematologista Chefe do Ambulatório de Falências Medulares e TMO do Hospital Estadual Mário Covas; Professor Assistente na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Introdução

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de doenças que foram identificadas no início do século XX como anemia crônica refratária que, frequentemente, evoluía para um quadro de leucemia mieloide aguda (LMA) em cerca de 20% a 40% dos casos.

Os pacientes eram predominantemente idosos, apresentavam medula óssea hipercelular e megalo-blástica, porém refratária à reposição de cianocobalamina ou ácido fólico. Alguns pacientes apresentavam sideroblastos em anel. O curso clínico era arrastado, acompanhado de pancitopenia, grande necessidade transfusional e invariavelmente fatal.^{1,2}

As SMD receberam várias denominações ao longo dos anos: anemia refratária (1938), anemia pré-leucêmica (1949/1953), anemia sideroblástica adquirida (1956), leucemia aguda indolente (1963) ou simplesmente pré-leucemia.³ Mesmo no século XXI, a falta do entendimento pleno da patogênese é um fator que limita a nossa capacidade de diagnosticar, classificar, definir o prognóstico e estabelecer o melhor tratamento para as SMD.

“ As SMD afetam predominantemente idosos com a média de idade entre 70 e 80 anos.⁵ São incomuns em indivíduos com menos de 50 anos, aumentando entre aqueles com 60 a 69 anos, tornando-se mais frequentes naqueles com idade superior a 70 anos^{6,7} ”

Epidemiologia

Dados precisos sobre a incidência das SMD, primária ou *de novo*, não são conhecidos no Brasil. Estima-se que, entre a população da América do Norte e Oeste da Europa, a proporção seja de 3,3 a 4,5 casos para cada 100.000 indivíduos, não se levando em consideração a idade.⁴

As SMD afetam predominantemente idosos com a média de idade entre 70 e 80 anos.⁵ São incomuns em indivíduos com menos de 50 anos, aumentando entre aqueles com 60 a 69 anos, tornando-se mais frequentes naqueles com idade superior a 70 anos^{6,7} (0,5; 7,1 a 15 e > 20 por 100.000 habitantes/ano, respectivamente).^{6,7}

Existem trabalhos na China⁸ e no Japão⁹ que sugerem uma diferença na frequência de SMD nos países do Leste (Ásia) quando comparados aos do Oeste (Europa e EUA). Nesses estudos, a doença foi observada em indivíduos mais jovens (53-57 anos), com predomínio de subtipos de melhor prognóstico. É mais comum em homens, numa proporção de 2:1, e mesmo sem o ajuste de idade, é duas a três vezes mais frequente do que a LMA.⁴

Na infância, é incomum, sendo responsável por menos de 5% de todas as neoplasias hematológicas em pacientes com menos de 14 anos de idade, embora tenha uma incidência maior em crianças com síndrome de Down.¹⁰

Alguns subtipos encontrados nos adultos simplesmente não ocorrem na infância, como é o caso da síndrome del(5q) e da anemia refratária com sideroblastos em anel, cuja presença nos leva a excluir a síndrome de Pearson (doença causada por uma deleção do DNA mitocondrial).¹¹

Embora a etiologia da SMD primária ainda seja desconhecida, alguns a relacionam ao uso de cigarro, à exposição ao benzeno e a outros solventes químicos utilizados na agricultura. A frequência de neoplasias hematológicas na história familiar sugere a influência de um fator genético.²

A SMD secundária, ao contrário da forma primária ou *de novo*, está intimamente relacionada ao uso prévio de medicamentos quimioterápicos e/ou irradiações comumente utilizadas no tratamento de doenças neoplásicas prévias.

Apresentação clínica

As manifestações clínicas são inespecíficas e relacionam-se em geral ao(s) grau(s) de citopenia(s) e de displasia(s) existentes: fadiga, astenia e tontura devido à anemia; febre, infecção e sangramentos, consequentes da neutropenia e trombocitopenia, respectivamente. O início da doença, assim como a intensidade dos sintomas, é variável, podendo ser assintomática e reconhecida a partir de hemogramas feitos com outros propósitos. Em outros casos, o quadro pode ser abrupto e agressivo, em geral acompanhado de um número aumentado de blastos. Adenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia são infrequentes e, quando presentes, sugerem a associação com doenças infecciosas, inflamatórias ou evolução para leucemia.

Achados laboratoriais

No hemograma, observamos anormalidades numéricas e morfológicas características. As citopenias (anemia, neutropenia e trombocitopenia) nem sempre se relacionam à linhagem hematopoética displásica observada na medula óssea (MO).¹²

A anemia (Hb < 11 g/dL), encontrada na maioria dos pacientes adultos, é do tipo hipoproliferativo, com uma resposta reticulocitária inadequada. Pode ser macro ou normocítica, menos comumente do tipo hipocrômico. A neutropenia (granulócitos neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L) e a trombocitopenia (plaquetas < 100 x 10⁹/L) estão presentes em associação à anemia, em cerca de 50% desses pacientes e em menos de 5%, como manifestações isoladas.¹³

Na presença de neutrofilia, trombocitose ou monocitose, deve ser feito o diagnóstico diferencial com as doenças mieloproliferativas (DMP), como leucemia mieloide aguda ou crônica, trombocitemia essencial, leucemia mielomonocítica crônica ou ainda a possibilidade de doenças inflamatórias ou infecciosas.

Os casos com deleção do braço longo do cromossomo 5 [del(5q)], como anormalidade citogenética isolada, estão frequentemente associados a mulheres idosas, com anemia e trombocitose no sangue, tendo hiperplasia displásica dos megacariócitos na MO e alta necessidade transfusional de hemácias.

As anormalidades displásicas na série eritroide caracterizam-se por um padrão dismórfico com anisocitose, poiquilocitose, macrocitose, ponteados basofílicos com ou sem a presença de eritroblastos.

Nos granulócitos, é característica a diminuição ou a ausência de grânulos no citoplasma dos neutrófilos, assim como a hipossegmentação nuclear, esta conhecida como forma “Pelgeroide” ou “pseudo-Pelger-Huet”. Menos comum é a hipersegmentação, que pode conferir ao núcleo uma forma bizarra, exibindo pontes cromatínicas anormais. Monócitos anormais, vacuolados ou imaturos podem ser encontrados na SMD, embora se deva afastar a possibilidade de neoplasia mielomonocítica.

O número de mieloblastos, com ou sem bastões de Auer, quando presentes, não deve ser maior que 19%, o que configuraria um quadro de LMA.¹² As plaquetas apresentam-se como formas gigantes, podendo ser hipogranulares.

Avaliação da medula óssea

O mielograma permite identificar a existência de displasia em uma ou mais linhagens celulares. As anormalidades numéricas podem ser observadas no mielograma, mas devem ser confirmadas pela biópsia óssea.

As displasias são diagnosticadas quando as anormalidades estão presentes em 10% das células das linhagens eritroide e mioide, quando forem contadas 500 células nucleadas da MO e, pelo menos, 30 megacariócitos tenham sido analisados.⁹

Na linhagem eritroide, as anormalidades caracterizam-se por formas megaloblastoides, com retardo maturativo e assincronismo de maturação núcleo-citoplasmático. Eritroblastos com vacúolos no citoplasma, multinuclearidade, cariorrexe, células com núcleos atípicos de tamanhos diferentes, pontes internucleares e fragmentos de núcleos são outras displasias encontradas.

A presença de sideroblastos em anel, que são identificados pela presença de cinco ou mais grânulos siderofílicos circundando pelo menos 1/3 da circunferência do núcleo dos eritroblastos, é um achado característico, obtido quando o esfregaço é corado pelo azul da Prússia (coloração de Perls).¹⁴

Sobre o número de mieloblastos, o percentual de blastos deve ser determinado durante a contagem de, pelo menos, 500 células nucleadas da MO e deve ser igual ou inferior a 19% nas SMD e maior que 20% nas LMA.¹⁴ Os megacariócitos na SMD podem ter núcleos hipolobulados ou hiperlobulados, com os lóbulos aparentemente desconectados entre si, assemelhando-se aos osteoclastos. Também é característica a presença de microformas, os micromegacariócitos.

A biópsia da MO deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de SMD, sendo essencial para a análise da celularidade global e específica das linhagens celulares da MO, assim como para o estudo da microarquitetura medular.¹⁵ Geralmente, é hiper celular, podendo ser normocelular. As formas agressivas de SMD apresentam agregados (3-5 células) ou agrupamentos (> 5 células) de blastos (CD34 positivo) localizados (3-5 células) ou agrupamentos (> 5 células) de blastos (CD34 positivo) localizados na região central da medula óssea, afastados das trabéculas ósseas, sendo chamados de *atypical localization of immature progenitor cells* (ALIP).¹⁶

Esse termo está caindo em desuso, sendo substituído por “acúmulos focais de células precursoras

positivas para o CD34”.¹⁵ Em 80% das biópsias, são observadas displasias megacariocíticas, assim como algumas anormalidades não percebidas no mielograma, como a desorganização da arquitetura hematopoética, a distribuição anormal das células eritroides e a infiltração perivascular de eosinófilos e linfócitos.¹⁶

A biópsia é particularmente útil nos casos de SMD hipoplásica, que corresponde a, aproximadamente, 10% dos casos. Este grupo não apresenta significância prognóstica *per se*, devendo ser feito o diagnóstico diferencial com anemia aplástica, mielopatia tóxica e doenças autoimunes.^{17,18} Os micromegacariócitos são difíceis de ser diferenciados dos granulócitos pela coloração habitual de hematoxilina-eosina, por isso utiliza-se o CD61 ou o anticorpo contra o Fator VIII.

Classificação das SMD

Em 1982, o grupo FAB propôs uma classificação sistematizada para as, então, renomeadas SMD, levando em conta alguns parâmetros considerados de importância prognóstica, como a percentagem de blastos no sangue e/ou MO, a presença de sideroblastos em anel, de bastões de Auer e o percentual de monócitos.⁷

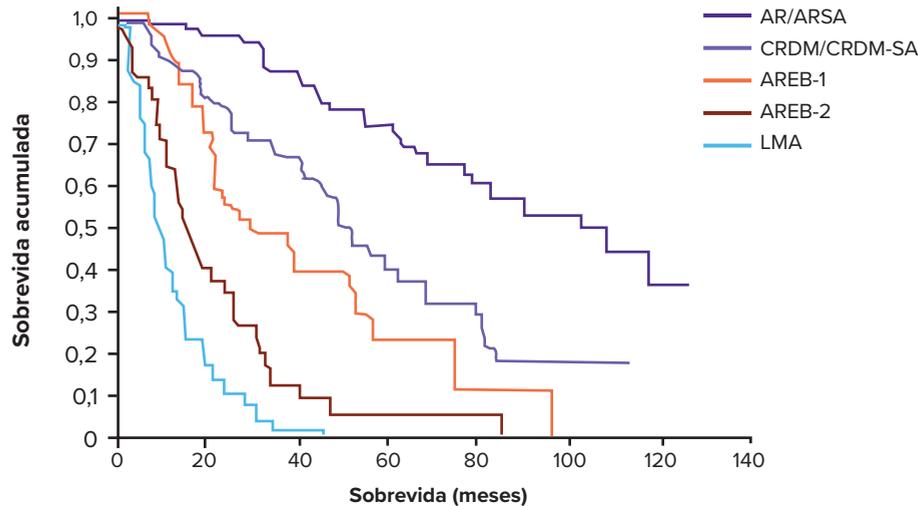
Foram definidos cinco subtipos de SMD:

- 1) anemia refratária (AR);
- 2) anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA);
- 3) anemia refratária com excesso de blastos (AREB);
- 4) anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t);
- 5) leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) (Figura 1).⁹

A classificação FAB para SMD dominou o cenário acadêmico até os anos 2000 e permanece sendo utilizada para o monitoramento de estudos quanto a elegibilidade clínica, critérios de resposta e nos códigos e listas das agências reguladoras. Em 2001, foi substituída por classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), posteriormente atualizada em 2008. Esta, baseando-se na classificação FAB, introduziu novos conceitos derivados da combinação de critérios morfológicos, imuno-histoquímicos, genéticos e clínicos, determinando a identificação de novas categorias de SMD.^{2,20}

Nessa classificação, os subtipos foram separados pelo número de linhagens displásicas identificadas na MO, pelas citopenias periféricas, pela quantidade

Classificação da OMS



AR: anemia refratária; AREB: anemia refratária com excesso de blastos; ARSA: anemia refratária com sideroblastos em anel; CRDM: citopenia refratária com displasia multilinear; CRDM-SA: citopenia refratária com displasia multilinear - sideroblastos em anel; LMA: leucemia mieloide aguda. Adaptada de Malcovati L, et al. 2005.¹⁹

Figura 1. Sobrevivência dos cinco subtipos de síndromes mielodisplásicas.

de blastos na SP e na MO, pela presença de sideroblastos em anel e pela presença de anormalidades citogenéticas recorrentes, em especial a del(5q), que se constituiu em um subtipo independente. A presença das anormalidades displásicas com 19% ou mais de blastos no sangue ou na MO dos pacientes, no diagnóstico ou durante a evolução do quadro, caracteriza a presença de um tipo de LMA designada pela OMS como mielodisplasia relacionada à leucemia mieloide aguda (MDR-LMA). A LMDC deixou de fazer parte das SMD, passando para o grupo das doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/DMP). Para os casos que não se encaixam em nenhum dos subtipos propostos foi criado o subtipo inclassificável.

Recentemente foi sugerido o termo “*idiopathic cytopenia of uncertain significance (ICUS)*”, para os casos de presença de citopenia constante e persistente (maior do que seis meses), sem associação com outras doenças e sem displasias significativas ou anormalidade citogenética.¹

A OMS incluiu na classificação das SMD (em caráter provisório) o subtipo *refractory cytopenia in childhood (RCC)* - citopenia refratária da criança. Os subtipos AREB e AREB-t permanecem mantendo o percentual de blastos entre 20% ou 30%, visto que ao contrário dos adultos, na infância não se observou diferença prognóstica quando esse valor foi modificado para até 19%.²

Também se observa que, ao contrário dos adultos, a SMD na criança é muito mais frequentemente

precedida por outras anormalidades, como quimioterapia ou radioterapia, anemias aplásticas ou doenças congênitas, como anemia e síndrome de Fanconi, síndrome de Down, neutropenia congênita (síndrome de Kostmann), Shwachman-Diamond, disqueratose congênita, trombocitopenia amegacariocítica, síndrome de Bloom, monossomia congênita do cromossomo 7 ou 5q-.²¹

Critérios diagnósticos mínimos

Sabendo-se que não existe nenhum exame capaz de identificar todos os subtipos de SMD com segurança e pela dificuldade em estabelecer o diagnóstico quando o paciente apresenta citopenia com discretas alterações displásicas e/ou nenhuma anormalidade citogenética recorrente (presentes em 30% a 50% dos pacientes) foram propostos os critérios mínimos para o diagnóstico (ainda não plenamente aceitos pela OMS). São eles:

Pré-requisitos: ambos devem estar presentes:

- 1) citopenia acentuada e constante (por um período mínimo de seis meses) de, pelo menos, uma das três linhagens hematopoéticas (eritroide, granulocítica ou plaquetária);
- 2) exclusão de qualquer doença, hematológica ou não, como causa primária de citopenia/displasia.

Critério relacionado à SMD (decisivo): pelo menos um dos três deve estar presente:

- 1) displasia morfológica de 10% de todas as células das seguintes linhagens da MO: eritroide, neutrofílica ou megacariocítica;
Ou > 15% de sideroblastos em anel;
- 2) anormalidades citogenéticas recorrentemente relatadas nas SMD [-7, 5q-, -5, -7, +8, 20q-, -Y, 11q-, 12p-, t(11q23)];²²
- 3) contagem constante de blastos entre 5%-19%.

Critérios secundários:

Em pacientes com subdiagnóstico ou resultados questionáveis em “II”, mas com outra condição clínica típica de SMD (p. ex.: anemia macrocítica dependente de transfusão), testes adicionais podem ser aplicados para reconhecimento da SMD ou de uma condição “altamente suspeita” de SMD. São eles:

- citometria de fluxo;
- teste HUMARA - *human androgen receptor gene*;
- técnicas de *microarray*,
- cultura de células e análise de mutações - p. ex.: mutações do gene RAS.¹

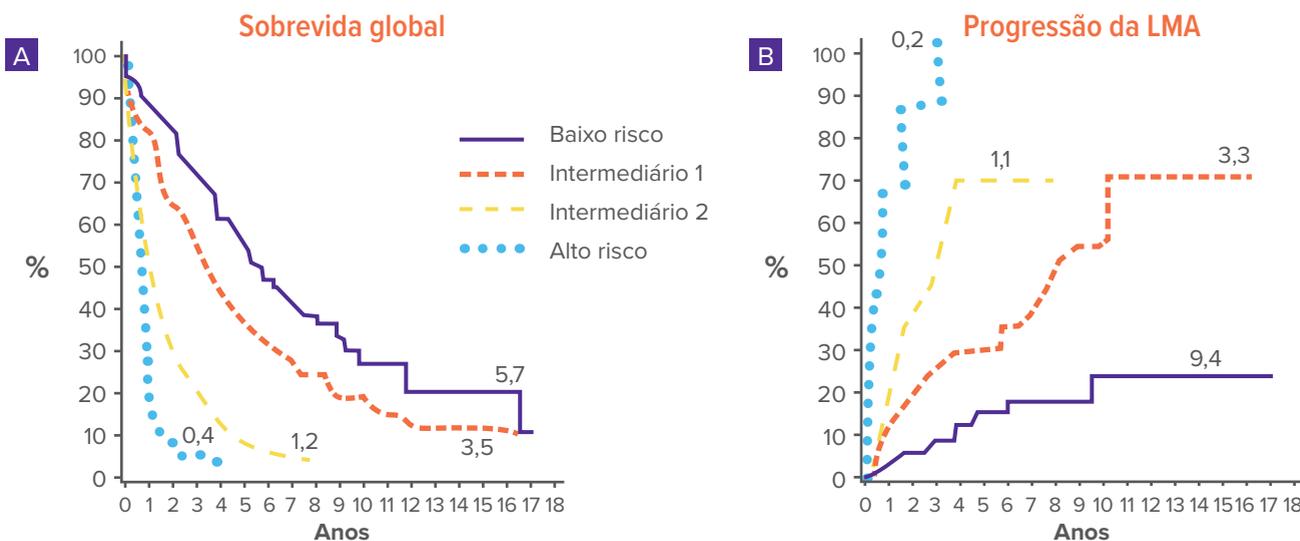
Desses, apenas a citometria de fluxo está disponível na maioria dos laboratórios; entretanto, sem ser utilizada de rotina para o diagnóstico de SMD. Apesar de todos esses cuidados, existirão casos em que apenas com a evolução do quadro clínico e a repetição periódica dos exames acima se conseguirá chegar ao diagnóstico.

Fatores prognósticos

A classificação FAB permitiu estratificar os pacientes e desta forma, identificar fatores que tivessem valores prognósticos capazes de prever tanto a sobrevida quanto o risco de transformação leucêmica. Assim, em 1997, através de um estudo de metanálise, foram identificados três fatores de risco independentes (contagem de blastos, anormalidades citogenéticas e citopenias, considerando a idade), que permitiram criar um sistema prognóstico, Sistema Internacional para Avaliação Prognóstica (IPSS, do inglês *International Prognostic Scoring System*), que pudesse ser posteriormente comparado aos métodos de classificação preexistentes. Posteriormente, a OMS propôs algumas modificações, estabelecendo o World Health Organization-Prognostic Scoring System (WPSS).¹⁹

Em 2002, Greenberg revisou o IPSS, fornecendo avanços úteis e uma avaliação de risco prognóstico mais discriminatória. Neste modelo, o IPSS-R definiu cinco em vez das quatro principais categorias de prognóstico que estão presentes no IPSS. A idade do paciente, o estado de desempenho, a ferritina do soro e a desidrogenase do lactato foram características aditivas significativas para a sobrevivência, mas não para a transformação em leucemia mieloide aguda. Este sistema integrou de forma detalhada as características clínicas conhecidas, quantificando melhor o grau de citopenias, viabilizando prever mais adequadamente os resultados clínicos de pacientes com SMD (Figura 2).¹⁷

IPSS: sobrevida global e progressão da LMA



Adaptada de Greenberg P, et al. 2002.¹⁷

Figura 2. Sistema internacional para avaliação prognóstica: sobrevida e progressão da leucemia mieloide aguda.

Recentemente, alguns estudos têm chamado a atenção sobre a importância da existência de comorbidades como fator isolado e independentemente da idade, na determinação do prognóstico, influenciando negativamente a sobrevida média desses pacientes.²³

Anormalidades citogenéticas

O cariótipo das células da MO continua sendo um dos mais importantes marcadores de prognóstico, além de ser imprescindível ao diagnóstico das SMD. São observadas anormalidades em cerca de 30%-50% dos pacientes. A frequência das anormalidades pode variar em função do subtipo de SMD, podendo ser muito baixa ou inexistente nos casos de anemia refratária, até mais de 80%, nos casos de AREB1 ou AREB2.

A grande maioria das anormalidades genéticas identificadas nas SMD corresponde a ganhos ou perdas de grandes segmentos dos cromossomos, sendo os mais frequentes -7, -5q ou -5, +8 e 20q. É importante enfatizar que essas alterações correspondem a eventos secundários na patogênese da doença. Translocações balanceadas recorrentes são infrequentes nas SMD de novo.²¹

Algumas anormalidades citogenéticas apresentam correlação estrita com a clínica, como é o caso da deleção intersticial do cromossomo 5q, cujos pontos de quebra descritos variam de q13 a q33. Estudos de mapeamento da *commonly deleted regions* (CDR) do 5q, resultaram na identificação de associação do ponto de quebra na região proximal 5q31.2 com alto risco de transformação leucêmica, enquanto na região distal 5q33.1 está associado à síndrome do 5q- e baixo risco de transformação em LMA.²³

“ A frequência das anormalidades pode variar em função do subtipo de SMD, podendo ser muito baixa ou inexistente nos casos de anemia refratária, até mais de 80%, nos casos de AREB1 ou AREB2 ”

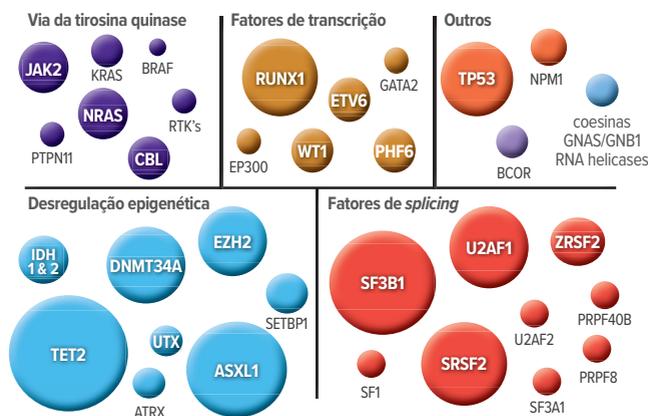
Neste segmento cromossômico também foram identificadas perdas de genes associados à trombose (haploinsuficiência do miR-145 e miR-146) e à anormalidade da diferenciação da linhagem eritroide e da apoptose (haploinsuficiência do RPS14).

Outra anormalidade citogenética que tem expressão na clínica é a deleção do braço curto do cromossomo 17 (17p-) que está associada à LMA e à SMD secundária à terapia, caracterizando-se por intensa disgranulopoese (neutrófilos com pseudo-Pelger-Huet), tendo um prognóstico ruim. Um cariótipo com múltiplas anormalidades cromossômicas (cariótipo complexo > 3 anormalidades) também costuma estar associado a subtipos mais agressivos, com alto risco de evolução para leucemia e, portanto, com sobrevida menor.

Molecularmente, a presença de mutações pontuais também interfere no prognóstico das SMD. O fenótipo que apresenta a mutação TP53, por exemplo, está associado a um cariótipo complexo, alta contagem de blastos, plaquetopenia e prognóstico reservado (Figura 3).

Outros fenômenos podem estar associados à instabilidade genética na SMD. A epigenética muda a acessibilidade da cromatina para regulação transcricional pelas modificações do DNA e pela modificação ou rearranjo de nucleossomos. Existem dois mecanismos principais envolvidos na epigenética: alterações nas histonas e padrão de metilação do DNA que envolve modificações na estrutura das ligações covalentes do DNA. Estes mecanismos induzem mudanças funcionais, potencialmente reversíveis e herdáveis no genoma que não alteraram a sequência dos nucleotídeos do DNA, mas sim a maneira como os genes se exprimem (Figura 4).

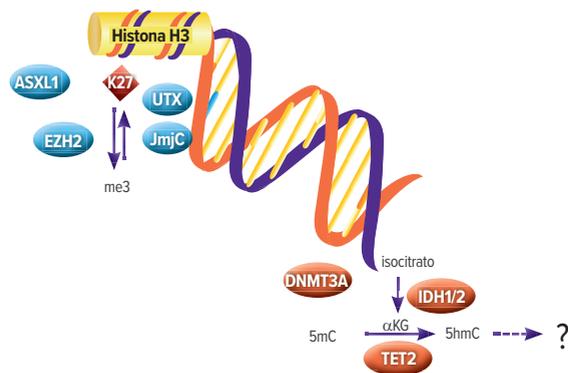
Mutações pontuais na SMD



Adaptada de Bejar R et al. 2011.²⁴
Figura 3. Mutações pontuais em SMD.

Análise pela citometria de fluxo

A citometria de fluxo (CF) possui um grande potencial para ser utilizada no diagnóstico das SMD, por ser um método confiável para análise quantitativa e qualitativa das células hematopoiéticas. Entretanto, ainda não existe concordância entre os vários grupos internacionais, em função da falta de sistematização dos parâmetros que



Adaptada de Graubert, et al. 2011.²⁵
Figura 4. Reguladores epigenéticos.

serão utilizados. Vários estudos multicêntricos estão em andamento para tentar estabelecer essas questões e desenvolver um escore diagnóstico para a SMD.²⁶

Ao longo dos anos, vários trabalhos têm demonstrado que a imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF) foi capaz de identificar as várias anormalidades morfológicas observadas no exame da MO. Em 2001, Stetler-Stevenson et al., utilizando um painel de anticorpos monoclonais (AcMo) amplo o bastante para que cobrisse as três linhagens celulares da MO, demonstraram que a técnica era sensível e específica para o diagnóstico das anormalidades celulares características das SMD (assincronismo de maturação: CD11b/CD16 e CD13/CD16; hipogranularidade: SSC/CD45).²⁷

O reconhecimento do padrão normal de comportamento das células das várias linhagens da MO, em especial a eritroide, granulocítica, monocítica e dos precursores mielóides e linfóides, permitiu que os desvios da normalidade pudessem ser reconhecidos por esse método. Entre os granulócitos pode-se observar a presença de granularidade anormal (SSC/CD45); mieloblastos anormais (CD34, CD38 e CD117); diminuição da expressão do CD45; expressão anormal do CD11b/HLA-DR ou CD13/CD16; perda do CD33, desvio assíncrono e a presença de CD34 ou CD56 ou antígenos linfóides (CD7, CD5, CD19). Entre os monócitos, foi observada a perda do CD13, CD33 e CD14, HLA-DR.²⁸ Na linhagem eritroide, observa-se a baixa expressão de CD71 e assincronismo de maturação (CD45/CD71 e CD45/GlyA).²⁷

A falta de anticorpos específicos e problemas no preparo das amostras dificultam o estudo da linhagem megacariocítica. Embora o método não seja protagonista no diagnóstico e prognóstico das SMD, muitos têm proposto sua inclusão nos procedimentos diagnósticos, em especial nos casos sem anormalidades citogenéticas ou com pouca displasia celular.

Tratamento

O tratamento das SMD evoluiu significativamente nos últimos anos, a partir do conhecimento dos vários processos biológicos envolvidos na fisiopatologia da doença, o que vem permitindo melhor racionalização das estratégias terapêuticas.²⁶

A escolha da modalidade de tratamento depende do subtipo da SMD, do IPSS-R, da idade e das condições clínicas do doente.

Para os pacientes de baixo risco (IPSS: risco baixo e intermediário-1) que são assintomáticos e não dependem de transfusão, podemos apenas nos restringir à observação e ao tratamento de suporte. O sucesso desse tratamento traduz-se na melhoria da qualidade de vida desses pacientes, com poucos riscos de complicações. As opções de tratamento específico incluem: uma droga imunomoduladora para pacientes com del(5q); agentes estimuladores da eritropoetina (*erythropoietin stimulating agent* (ESA)) para pacientes com baixo nível sérico de eritropoetina (500 mU/mL ou menos) e baixa necessidade transfusional, que pode ser usada isolada ou em associação ao fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF); terapia imunossupressiva para pacientes com altos níveis de eritropoetina e MO hipocelular, idade inferior a 60 anos, tipo HLA DR15 ou a presença de hemoglobinúria paroxística noturna. Alternativamente agentes hipometilantes podem ser considerados, sendo principalmente recomendado a azacitidina por possuir o melhor perfil de segurança/toxicidade da classe.²⁹

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) não é recomendado em pacientes de baixo risco de doença, mesmo se forem jovens, pois o risco antecipado da mortalidade precoce associada ao transplante não se sobrepõe ao potencial benefício da sobrevida obtida pelo tratamento, em relação à sobrevida esperada sem ele.

O suporte transfusional, com hemácias ou plaquetas, assim como o uso apropriado de antibióticos é frequentemente necessário. A anemia pode requerer inúmeras transfusões, que levam à sobrecarga de ferro. Devido ao alto custo e aos efeitos colaterais, a terapia com quelantes de ferro ainda é controversa. Está indicada quando o valor de ferritina sérica for igual ou maior do que 2.500 ng/mL (embora alguns considerem o valor maior ou igual a 1.000 ng/mL), quando houver transfusão de duas unidades de concentrado por mês em um ano, ou na iminência da realização de transplante.³⁰

Para pacientes com alto risco de doença (risco alto e intermediário-2), que possuam doadores de MO e que

tenham idade e condição clínica satisfatória, o TCTH permanece sendo a única opção curativa a ser considerada.

Para os agentes hipometilantes; monoquimioterapia; protocolos com drogas experimentais; poliquimioterapia para LMA, embora a recaída seja frequente e a morbimortalidade muito alta (Figura 5).^{31,32}

Os agentes hipometilantes têm sido a estratégia terapêutica mais utilizada para melhorar os resultados de pacientes com síndromes mielodisplásicas de maior risco, que são distúrbios agressivos com progressão rápida para LMA e curta sobrevida (Figura 6).^{31,32}

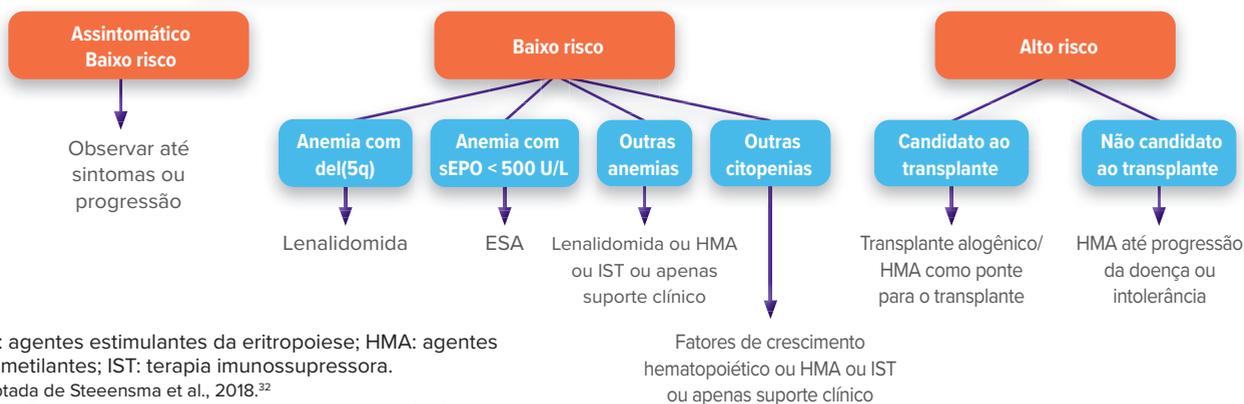
Estudo de metanálise e revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados comparando o tratamento de agentes hipometilantes com cuidados

convencionais confirmou que estes agentes foram superiores aos cuidados de suporte ou quimioterapia quanto a sobrevida global (OS), tempo de transformação ou morte, taxa de resposta geral e toxicidade.³³

O tratamento com agentes hipometilantes melhorou significativamente os resultados quanto a OS (FC 0,66, IC de 95% 0,55-0,80, 3 ensaios) e tempo de transformação ou morte (FC 0,69, IC de 95% 0,58-0,82, 4 ensaios). Em uma análise de subgrupo por tipo de medicamento, esses benefícios poderiam ser mostrados para 5-azacitidina, mas não para decitabina. Ambos os agentes influenciaram favoravelmente as taxas de resposta. Observou-se uma maior taxa de eventos adversos de grau 3/4 com seu uso.³³

Algoritmo de tratamento atual das síndromes mielodisplásicas

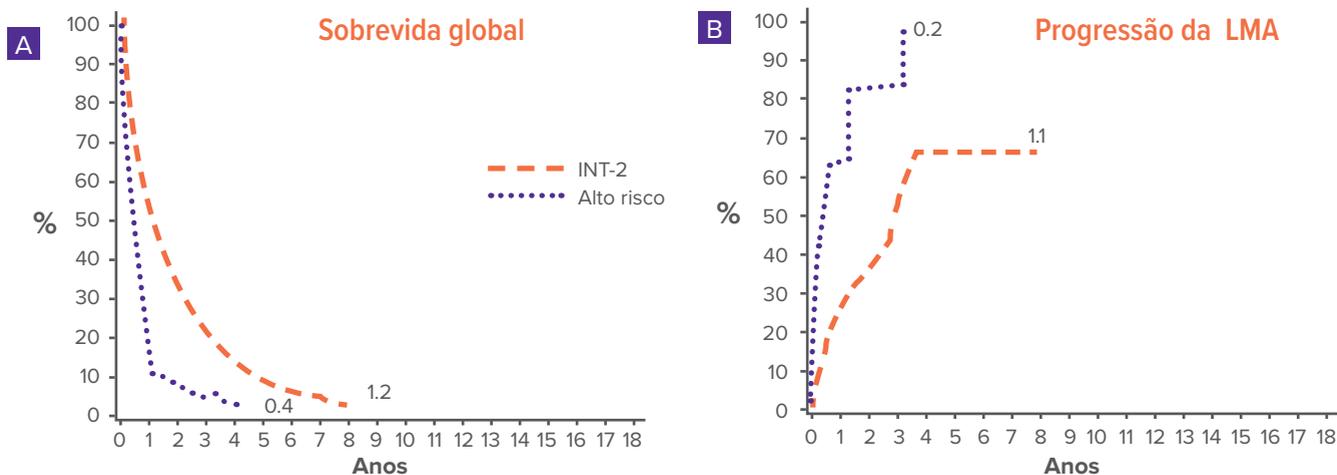
Em todos os pacientes, considerar inclusão em estudo clínico. Suporte clínico (ex.: transfusões e antimicrobianos se necessário) em todos os pacientes. Estratificação de risco utilizando o IPSS-R, complementado por teste genético



ESA: agentes estimulantes da eritropoiese; HMA: agentes hipometilantes; IST: terapia imunossupressora. Adaptada de Steensma et al., 2018.³²

Figura 5. Algoritmo de tratamento atual para as SMD.

IPSS: INT-2 e alto risco



Adaptada a partir de Greenberg P et al., 2002.¹⁷

Figura 6. Sistema internacional para avaliação prognóstica: intermediário-2 e alto risco.

Essa metanálise solidificou o conhecimento de que 5-azacitidina prolonga a sobrevida global e o tempo para transformação ou morte e que deve ser altamente considerada no tratamento de pacientes com SMD de alto risco.³³

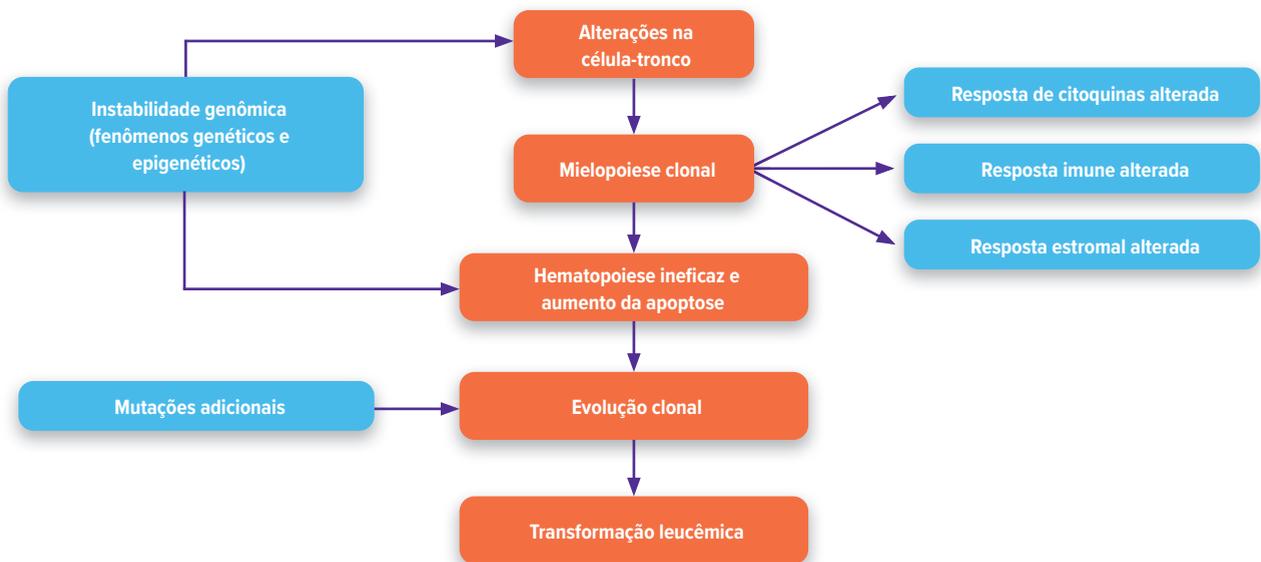
A 5-azacitidina exerce seus efeitos antineoplásicos causando hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea (Figura 7).

A concentração de 5-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.

A 5-azacitidina é rapidamente absorvida após administração subcutânea (SC); a concentração plasmática de pico da 5-azacitidina de 750 ± 403 mg/mL ocorre em 0,5 hora.

A biodisponibilidade de 5-azacitidina SC em relação à intravenosa (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 média após administração SC é de 167 ± 49 L/hora e a meia-vida média após administração SC de 41 ± 8 minutos.



Elaborada a partir de Moraes ACR et al., 2009.³⁴
Figura 7. Fluxograma da transformação leucêmica.

A excreção urinária é a via primária de eliminação da 5-azacitidina e seus metabólitos. Após administração IV de 5-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.

Um dos principais estudos conhecidos que consolidaram a 5-azacitidina foi realizado pelo *International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group*, que é o AZA001. Nesse estudo, 358 pacientes foram aleatoriamente designados para receber 5-azacitidina (n = 179) ou regimes de cuidados convencionais (n = 179). Quatro pacientes na azacitidina e 14 nos grupos convencionais do cuidado não receberam nenhuma droga do estudo, mas foram incluídos na análise da eficácia da intenção de tratar.

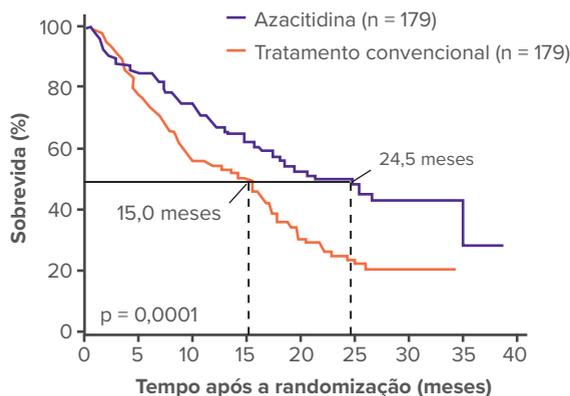
Após um seguimento mediano de 21,1 meses (IQR 15,1-26,9), a sobrevida global mediana foi de 24,5 meses

(9,9 - não alcançado) para o grupo de 5-azacitidina versus 15,0 meses (5,6-24,1) para o grupo de cuidados convencionais (razão de perigo 0,58; IC de 95% 0,43-0,77 (Figura 8); *log rank* estratificado p = 0001).

Na última continuação, 82 pacientes no grupo de 5-azacitidina haviam morrido, comparados com os 113 no grupo convencional do cuidado. Em dois anos, com base nas estimativas de Kaplan-Meier, 50,8% (IC de 95% 42,1-58,8) dos pacientes do grupo 5-azacitidina estavam vivos, em comparação com 26,2% (18,7-34,3) no grupo de cuidados convencionais (p < 0,0001). As citopenias periféricas foram os eventos adversos de grau 3-4 mais comuns para todos os tratamentos.³⁵

A 5-azacitidina mostrou vantagem de sobrevivência sem precedentes em pacientes com SMD agressivas, com progressão rápida para LMA e curta sobrevida (Figura 9 e tabela 1), mas seu cronograma de tratamento

AZA-001: Sobrevida global



Adaptada de Fenaux P et al., 2009.³⁵

Figura 8. Sobrevida global dos pacientes sob uso de 5-azacitidina no estudo AZA-001.

envolve administrações hospitalares diárias por 7 dias a cada 4 semanas. Devido a restrições de pacientes e pessoal, 50 pacientes foram tratados com uma dose de 5 dias de intensificada (500 mg/m² total de dose mensal dividida em 5 dias) programação de azacitidina. O regime foi bem tolerado, com eventos adversos de grau 3/4 observados em 24% dos pacientes e apenas duas descontinuações por toxicidade. A taxa de resposta foi semelhante à relatada com o cronograma de 7 dias: 16% de remissões completas, 32% de remissões parciais e 62% de independência transfusional. A sobrevida mediana foi de 19,2 meses após o diagnóstico. Além disso, esse regime reduziu as visitas hospitalares em 28% e o uso de drogas em 30%. Estes resultados demonstram a segurança e eficácia

de um regime de 5 dias intensificado pela dose e pode ser uma forma de estratégia a ser seguida.³⁶

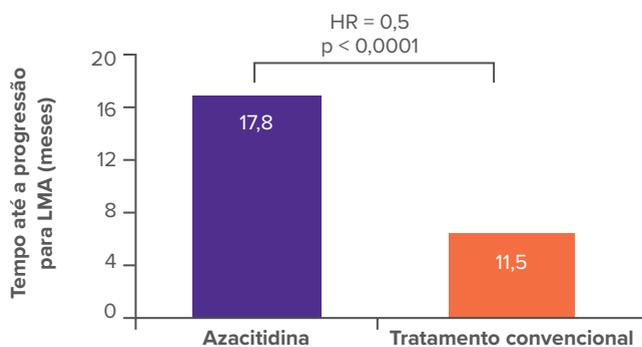
Os efeitos secundários mais frequentes associados a 5-azacitidina em mais de 60% dos doentes com síndromes mielodisplásicas, CMML ou LMA (20% a 30% de células anômalas) são reações sanguíneas, incluindo trombocitopenia (contagens baixas de plaquetas), neutropenia (níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco) e leucopenia (contagens baixas de glóbulos brancos), efeitos secundários que afetam o estômago e o intestino, incluindo náuseas e vômitos, e reações no local da injeção. Os efeitos secundários foram semelhantes nos doentes com LMA com mais de 30% de células anormais. A azacitidina é contraindicada em doentes com neoplasia hepática avançada ou em mulheres que estejam amamentando.

Conclusão

A azacitidina é um análogo do nucleosídeo pirimidina da citidina e é aprovada para uso em pacientes com SMD e LMA, incluindo pacientes mais velhos (idade ≥ 65 anos) com LMA com > 30% de blastos de medula óssea (BMB) que não são elegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas.

A azacitidina subcutânea foi um tratamento eficaz e bem tolerado em pacientes com SMD ou LMA de maior risco em todos os grupos, incluindo pacientes mais velhos com LMA com BMB > 30%, com extensas evidências do mundo real confirmando sua eficácia e segurança nessas populações de pacientes, diferentemente da decitabina que não demonstrou eficácia em pacientes abaixo de 65 anos. Além disso, a azacitidina demonstrou um melhor

AZA-001: tempo até a progressão para LMA



Adaptada de Fenaux P, et al., 2009.³⁵

Figura 9. Tempo de progressão da leucemia mieloide aguda no estudo AZA-001.

Tabela 1. Comparação de dados entre azacitidina e regime de cuidados convencional

	AZA	Tratamento convencional
Progressão para LMA (meses)	26	12
Independente de transfusão	45%	11%
Taxa de resposta global	29%	12%
Resposta completa	17%	8%
Resposta parcial	12%	4%

Adaptada de Fenaux P et al., 2009.³⁵

perfil em relação ao aparecimento de neutropenia em comparação com a decitabina.

A azacitidina demonstrou prolongar a sobrevida geral em comparação com os regimes de tratamento convencionais e, portanto, é um importante agente para uso no tratamento de SMD e LMA de alto risco, inclusive em pacientes idosos com LMA com > 30% de BMB.

Referências

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007;31(6):727-36.
2. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(7):838-74.
3. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:645-55.
4. Rollison DA, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood.* 2008;112(1):45-52.
5. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007;109(8):1536-42.
6. Aul C, Gattermann N, Schneider W, et al. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1992;82(2):358-67.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51(2):189-99.
8. Irons RD, Wang X, Gross AS, et al. Prevalence of MDS subtypes in Shanghai, China: A comparison of the World Health Organization and French American British classification. *Leuk Res.* 2006;30(7):769-75.
9. Matsuda A, Germing U, Jinnai L, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. *Leukemia.* 2007;21(4):678-86.
10. Starý J, Baumann I, Creuzig U, et al. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of Down syndrome. *Pediatric Blood Cancer.* 2008;50(2):435-36.
11. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, et al. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87(9):691-99.
12. Verburch E, Achten R, Louw VJ, et al. A new categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia.* 2007;21(4):668-77.
13. Groupe Français de Morphologie Hématologique. French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Age distribution and hemogram analysis of 4496 cases recorded during 1982-1983 and classified according to FAB criteria. *Cancer.* 1987;60(6):1385-94.
14. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica.* 2008;93(11):1712-17.
15. Horny H-P, Sotlar K, Valent P, et al. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2007;31(12):1609-16.
16. Tritcot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, et al. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. *Br J Haematol.* 1984;58:217-25.
17. Greenberg PL, Young NS, Gattermann J, et al. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol.* 2002;136-61.
18. Orazi A, Albitar M, Heerema NA, et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1997;107(3):268-74.
19. Malcovati L, Della-Porta MG, Pascutto C, 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(30):7594-603.
20. Vardiman JW, Harris NL, Brunning DR, et al. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
21. Freedman MH. Congenital marrow failure syndromes and malignant hematopoietic transformation. *Oncologist.* 1996;1(6):354-60.
22. Haase D, Schanz J, Tuechler H, et al. Update cytogenetic risk features in MDS – present state. *Leuk Res.* 2009;33:9-10.
23. Bejar R, Levine R, Ebert BL, et al. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *JCO.* 2011;29(5):504-15.
24. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(26):2496-506.
25. Graubert T, Walter MJ. Genetics of myelodysplastic syndromes: New Insights. *Hematology.* 2011;2011(1):543-9.
26. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica.* 2012;97(8):1209-17.
27. Stettler-Stevenson MA, Arthur DC, Jabbour N, et al. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2001;98(4):979-87.
28. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European Leukemia Networking conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2009;94(8):1124-34.
29. Navada SC, Silverman LR. Therapeutic modalities for patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(1):5-12.
30. Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev.* 2011;25(1):17-31.
31. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(6):491-98.
32. Steensma. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal.* 2018;8(5):47.
33. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009;95(2):303-10.
34. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, et al. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2009;31(6):463-70.
35. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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(3):223-32.
36. Pierdomenico F, Esteves S, Almeida A, et al. Efficacy and tolerability of 5-day azacitidine dose-intensified regimen in higher-risk MDS. *Ann Hematol.* 2013;92(9):1201-6.
37. Wells RA, Leber B, Zhu NY, Storrang JM. Optimizing outcomes with azacitidine: recommendations from Canadian centres of excellence. *Curr Oncol.* 2014;21(1):44-50.

Conceitos técnicos de equivalência farmacêutica, terapêutica, bioequivalência e características de Winduza®

Cláudia Lara Fonseca

CRF-MG 23.121

Diretora Secretária da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO);

Membro da Sociedade Internacional de Farmacêuticos em Oncologia (ISOPP);

Coordenadora de Farmácia do Cetus Hospital Dia Oncologia.

O registro de medicamentos no Brasil ocorre por meio da apresentação de dossiê que contempla diversos documentos relacionados ao fabricante e informações do medicamento para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).¹ Para concessão e renovação de registro, a legislação é específica para produtos novos, genéricos e similares que possuem princípio ativo sintético ou semissintético.¹

Embora contenha o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), existe uma classificação distinta para medicamento referência, genérico e similar, conforme descrito a seguir:¹

Medicamento referência: produto inovador, registrado junto à Anvisa, que tem comprovação científica de eficácia, segurança e qualidade.¹

Medicamento genérico: medicamento similar a um produto de referência ou a um inovador que pretende ser intercambiável com ele, ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas e denominado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI).¹

Medicamento similar: medicamento que contém os mesmos princípio(s) ativo(s), forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, correspondentes ao medicamento registrado na Anvisa. O medicamento similar tem nome comercial e pode

“ O termo “equivalência farmacêutica” estabelece condições de testes específicos e ensaios físico-químicos que demonstram que dois medicamentos tenham a mesma qualidade, eficácia e segurança comprovadas¹ ”

apresentar tamanho, forma, embalagem, validade e excipientes diferentes, mas apresenta a mesma eficácia e segurança que o medicamento referência.¹

Entre as documentações exigidas para concessão e renovação de registro, é necessário apresentar o laudo de equivalência farmacêutica realizado em laboratórios credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS).¹

O termo “equivalência farmacêutica” estabelece condições de testes específicos e ensaios físico-químicos que demonstram que dois medicamentos tenham a mesma qualidade, eficácia e segurança comprovadas.¹

Para ser considerado “equivalente farmacêutico”, o medicamento deve ter a mesma concentração, posologia, via de administração, forma farmacêutica,

indicação terapêutica e princípio(s) ativo(s), atendendo ainda aos mesmos testes de compêndios oficiais referenciados pela Anvisa.²

Intercambialidade entre medicamentos sintéticos ou semissintéticos

A intercambialidade entre medicamentos referência, genéricos e similares corresponde à substituição por medicamentos com a mesma eficácia, segurança e qualidade que o medicamento inovador/comparador, conforme dispõe a RDC no 58, de 10 de outubro de 2014.³

Intercambiável:

- Medicamento referência com medicamento genérico.
- Medicamento similar com medicamento comparador de referência.

Não intercambiável:

- Medicamento genérico com medicamento similar.
- Medicamento similar com medicamento similar.

Portanto, os testes de equivalência farmacêutica comprovam a intercambialidade do medicamento Winduza® (azacitidina 100 mg) com o medicamento referência.⁴

Conceitos de equivalência terapêutica e bioequivalência definidos pelas agências reguladoras dos EUA, Canadá, Europa e Austrália

Estados Unidos da América - Food and Drug Administration (FDA)

O FDA estabelece que sendo comprovado que dois medicamentos são considerados equivalentes terapêuticos (mesma eficácia clínica, segurança e mesmo potencial para gerar efeitos adversos), eles se tornam intercambiáveis. Sendo, portanto, possível ser substituído pelo medicamento referência.⁵

Canadá - Health Canada

A agência reguladora do Canadá, *Health Canada*, estabelece o conceito de equivalência terapêutica quando o medicamento possui alto grau de similaridade



Os testes de equivalência farmacêutica comprovam a intercambialidade do medicamento Winduza® (azacitidina 100 mg) com o medicamento referência⁴



nas biodisponibilidades de dois produtos farmacêuticos, apresentando a mesma quantidade, princípio ativo e forma farmacêutica, além de que, quando administrado na mesma indicação e dose do medicamento referência, apresente eficácia e toxicidade (potencial) também semelhantes.⁶

Europa - European Medicines Agency (EMA)

A EMA define que um medicamento é terapeuticamente equivalente a outro quando libera o mesmo ingrediente ativo no organismo nas mesmas proporção e extensão e em condições semelhantes. Deve ainda possuir a mesma substância ativa, que demonstre clinicamente mesma eficácia e segurança em relação ao produto referência.⁷

Austrália - Therapeutic Goods Administration (TGA)

O sistema de saúde da Austrália destaca-se por ser um dos melhores e mais exigentes do mundo, oferecendo assistência médica segura e acessível a todos os australianos.⁸

A TGA, Agência Australiana de Saúde, estabelece que, para fins de comprovação de bioequivalência terapêutica, preferencialmente deve ser utilizado um produto australiano como comparador. O medicamento de estudo deve apresentar composição quantitativa do princípio ativo, sendo substância de qualidade semelhante às utilizadas no medicamento registrado, idêntica apresentação farmacêutica, ser bioequivalente e possuir as mesmas propriedades de segurança e eficácia que o medicamento referência.⁹

Utilizado em mais de 20.000 pacientes, o Winduza® (azacitidina) da Dr. Reddy's teve sua bioequivalência aprovada pelas agências regulatórias de saúde de países que possuem rigorosos padrões de exigências (EUA, Austrália e África do Sul) e atualmente está aprovado em 16 países, demonstrando que Winduza® possui perfil de qualidade, segurança e eficácia comprovadas.¹⁰

Benefícios Winduza® (azacitidina)

- Garantia de qualidade, segurança e eficácia comprovadas por meio de testes de equivalência farmacêutica com o medicamento comparador;¹⁰
- Viabilização de acesso com redução de custos, possibilitando a ampliação do tratamento;
- Primeiro medicamento similar de azacitidina aprovado/registrado no Brasil;¹¹
- Presente em mais de 16 países.¹⁰

Informações para o profissional da saúde

Apresentação:¹²

Winduza® pó liofilizado para suspensão injetável, frasco-ampola com 100 mg de azacitidina e 100 mg de manitol como excipiente.

A azacitidina é um pó branco ou quase branco, livre de impurezas visíveis.

Cuidados de conservação antes de aberto

Os frascos não reconstituídos devem ser armazenados em temperatura entre 15°C a 30°C.

Cuidados de conservação após aberto

Estabilidade da suspensão diluída em água para injeção:

- Azacitidina pode ser armazenada por até 1 hora a 25°C
- Ou por até 22 horas entre 2°C e 8°C
- Descartar a porção não utilizada. O frasco-ampola de azacitidina é para uso único e não contém conservantes.

Como realizar a preparação de Winduza® (azacitidina):¹²

- 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 rotacione até obter uma suspensão uniforme;
- A suspensão será turva;
- A suspensão resultante irá conter 25 mg/mL de azacitidina.

“ Utilizado em mais de 20.000 pacientes, o Winduza® (azacitidina) da Dr. Reddy's teve sua bioequivalência aprovada pelas agências regulatórias de saúde de países que possuem rigorosos padrões de exigências ”

- Quando mais de um frasco-ampola for necessário, os passos de preparação anteriores devem ser repetidos.

Atenção: Para doses que requeiram mais de um frasco-ampola, a dose deve ser dividida igualmente (p. ex., dose de 150 mg = 6 mL, 2 seringas com 3 mL em cada seringa) e injetadas em dois locais separados.

A suspensão de azacitidina pode ser mantida em temperatura ambiente por até uma hora, mas deve ser administrada dentro de uma hora após a reconstituição. Caso não seja utilizada dentro deste prazo deverá ser descartada.

Administração subcutânea¹²

- Uso subcutâneo - Uso adulto.
- Para proporcionar uma suspensão homogênea, o conteúdo da seringa deve ser ressuspensão, invertendo-se a seringa de 2 a 3 vezes e vigorosamente rolando a seringa entre as palmas da mão por 30 segundos imediatamente antes da administração.
- Caso tenha sido acondicionada em condições refrigeradas, a suspensão deve ser deixada para equilibrar a temperatura ambiente por até 30 minutos antes da administração.
- Doses que requeiram mais de um frasco-ampola devem ser divididas igualmente em duas seringas e ser injetadas em dois locais separados.
- Faça um rodízio dos sítios para cada injeção (coxa, abdome ou braço).
- 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.

Cuidados especiais¹²

A azacitidina é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, deve ser tomada cautela durante a manipulação e preparação de suspensões de azacitidina.¹² Portanto, siga as instruções de manipulação em cabine de fluxo laminar classe 2BII e utilize equipamentos de proteção individual.

- Caso azacitidina reconstituída entre 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.¹²

Referências

1. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 200 de 26 de dezembro de 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f>.
2. ANVISA. Regularização de Produtos - Equivalência Farmacêutica Análise de Estudos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/equivalencia-farmacutica/analise-de-estudos>>.
3. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf>.
4. ANVISA. Medicamentos Similares Intercambiáveis. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>>.
5. FDA. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>>.
6. Health Canada. Draft Guidance for Industry: Preparation of Comparative Bioavailability Information for Drug Submissions in the CTD Format. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/common-technical-document/draft-guidance-industry-preparation-comparative-bioavailability-information-drug-submissions-format.html>>.
7. EMA. European Medicines Agency. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=bioequivalence>.
8. TGA. Australian Government. The Australian health system. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/about-us/the-australian-health-system>>.
9. TGA. Australian Government. Guidance 15: Biopharmaceutical studies. Choice of the reference product for bioequivalence of generic medicines. Abr,2015. Disponível em: <<https://www.tga.gov.au/book/156-choice-reference-product-bioequivalence-generic-medicines>>.
10. Dados internos do fabricante Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Disponibilizado em: out. 2019.
11. Brasil. Diário Oficial da União nº134, segunda-feira, 15 de julho de 2019. ISSN 1677-7042. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2019/07/15>>.
12. ANVISA – Winduza. Bula Profissional da Saúde. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>.



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



Descarte dos resíduos

Procedimentos para a manipulação e descarte de drogas antineoplásicas devem ser seguidos.¹²

Ficha técnica do produto

Princípio ativo:	azacitidina
Nome comercial:	WINDUZA® 100 mg
Categoria de Registro na Anvisa:	Similar
Nº de registro:	1.5143.0046.001-2
Apresentação:	100 MG PO LIOF SUS INJ SC CT FA VD TRANS
Validade:	24 meses
Condições de armazenamento:	Conservar Em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)
Classe terapêutica:	Antineoplásico
Via de Administração:	SUBCUTÂNEA

Indicação

O **WINDUZA®** é indicado para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica (alteração das células sanguíneas) dos subtipos anemia refratária (redução de células que transportam oxigênio e gás carbônico) com excesso de blastos (células sanguíneas imaturas que não exercem suas funções), ou AREB, de acordo com a classificação FAB (classificação franco-americano-britânica, que considera que na mielodisplasia há alterações no formato e na função das células), a leucemia mieloide aguda (alteração sanguínea com excesso de células de defesa que não funcionam adequadamente) com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS (classificação da Organização Mundial da Saúde que considera alterações no funcionamento de todas as células sanguíneas) e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada, classificação franco-americano-britânica, que considera que na mielodisplasia há casos em que a alteração está na células de defesa).

DCB ativo:	00958
Tarja do Produto:	Venda sob Prescrição Médica
Data Publicação no D.O.U.:	15/07/2019
Produto Controlado	NÃO
Farmacêutico Responsável e nº CRF:	Fabíola F. Rorato CRF SP: 38.718
Fabricado por:	Dr. Reddy's Laboratories Ltd., FTO Unit VII
Importado por:	Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda

Código de Barras (EAN): 8901148239975
Medidas do Cartucho (C X L X A): 52X47X80
Caixa Padrão de Embarque: 320 cartuchos
Peso Bruto por Unidade: 17,26kg
Código CST: Origem 1
Código CEST: 13.003.01
Nome que virá na NF: Winduza 100MG/Vial (azacitidine)
Classificação Fiscal (NCM): 3004.90.79
Tipo faixa de classificação Pis/Cofins: Negativa
Com isenção de ICMS: Sim

Diário Oficial da União (DOU)

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Suplemento

ISSN 1677-7042

Nº 134, segunda-feira, 15 de julho de 2019

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
 NÚMERO DE EXPEDIENTE DATA DO PROTOCOLO

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.072.393/0001-33
 0188640/19-1 08/02/2019

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA - 33.247.743/0001-10
 0138795/19-2 13/02/2019
 0126801/19-5 27/02/2019
 0375200193 25/04/2019
 0391534194 30/04/2019
 0391537199 30/04/2019

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA 46.070.868/0036-99
 0532458191 14/06/2019

CELGENE BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA 17.625.281/0001-70
 0383640191 29/04/2019
 0383661194 29/04/2019

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA 15.800.545/0001-50
 0388545193 30/04/2019

ASPEN PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA 02.433.631/0001-20
 0398976193 03/05/2019

ACTELION PHARMACEUTICALS DO BRASIL LTDA 05.240.939/0001-47
 0410914197 07/05/2019

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.855, DE 11 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Publicar a desistência a pedido dos expedientes de medicamentos similares, genéricos, novos, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos, radiofármacos e de insumos farmacêuticos ativos, sob o nº. de expedientes constantes do anexo desta Resolução, nos termos do Art. 51 da Lei nº. 9.784 de 1999.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MEDQUIMICA INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA 17875154000120
 0830546183 22/08/2018

MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA 14806008000154
 0859543187 31/08/2018

PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. 02501297000102
 0346241182 27/04/2018

QUIMICA HALLER LTDA 33036815000180
 0000463194 28/12/2018

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 05035244000123
 0900859184 14/09/2018

TAKEDA PHARMA LTDA 60397775000174
 0802342185 10/08/2018

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A 60665981000118
 0301397189 17/04/2018

UNICHEM FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 05399786000185
 0412256189 18/05/2018

VOLPHARMA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E FARMACÊUTICOS LTDA
 14665928000108
 0589077182 23/07/2018

ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A 55980684000127
 0860140182 31/08/2018

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.864, DE 11 DE JULHO DE 2019

O Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 130, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GUSTAVO MENDES LIMA SANTOS

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Suplemento

ISSN 1677-7042

Nº 134, segunda-feira, 15 de julho de 2019

400 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 6

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA 56998982000107
 nívelumabe

OPDIVO 25351.308360/2015-10 04/2021

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL 0929346/18-9

1.0180.0408.001-5 24 Meses

40 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 4 ML

1.0180.0408.002-3 24 Meses

100 MG SOL INJ CT 1 FA VD INC X 10 ML

CASULA & VASCONCELOS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E COMÉRCIO LTDA
 0515425000193

SULFATO DE MAGNÉSIO HEPTAIDRATADO

SULFATO DE MAGNÉSIO HEPTAIDRATADO 25351.722939/2008-35 10/2020

1661 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO 0431485/19-9

1.6400.0006.003-0 24 Meses

10% SOL INJ IV CX 10 FR AMP VD TRANS X 50 ML

1.6400.0006.004-9 24 Meses

10% SOL INJ IV CX 25 FR AMP VD TRANS X 50 ML

1.6400.0006.005-7 24 Meses

10% SOL INJ IV CX 50 FR AMP VD TRANS X 50 ML

CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA 17562075000169

150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 2623804/16-2

1.0298.0511.001-5 24 Meses

500 MG PÓ LIOF SOL INJ CX 1 FA VD INC

1.0298.0511.002-3 24 Meses

500 MG PÓ LIOF SOL INJ CX 25 FA VD INC

DR. REDDY'S FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA 03978166000175

azacitidina

WINDUZA 25351.077325/2017-88 07/2024

10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE 0221596/17-9

(155 GENERICOS - REGISTRO DE MEDICAMENTO - 2659220/16-3 - 25351.593976/2016-05)

1.5143.0046.001-2 24 Meses

100 MG PÓ LIOF SUS INJ SC CT FA VD TRANS

ELI LILLY DO BRASIL LTDA 43940618000144

insulina LISPRO

HUMALOG 25000.019583/95-35 06/2021

1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL

1860027/17-1

1.1260.0008.019-0 36 Meses

100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS AJUSTE DE DOSE DE 0,5 UNIDADE

HUMALOG KWIKPEN MEIA UNIDADE

1.1260.0008.020-4 36 Meses

100 UI/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML + 2 SIST APLIC PLAS AJUSTE DE DOSE DE 0,5 UNIDADE

Bula do profissional

I - Identificação do medicamento

WINDUZA®

azacitidina

100 mg

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO
MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

WINDUZA® pó liofilizado para suspensão injetável, está disponível em frasco ampola com 100 mg de **azacitidina**.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

100 mg de **azacitidina**

100 mg de manitol como excipiente

II - Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. 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 multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).

2. 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 da **azacitidina** 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 sideroblastose anel (ARSA), AR com excesso de blastos (AREB), AREB em transformação (AREB-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 ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) com infecções requerendo tratamento com antibióticos. Pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) não deveriam ser incluídos. Característica basal do paciente e da doença é resumida na Tabela 1; os dois grupos foram similares.

A **azacitidina** foi administrada a uma dose subcutânea de 75 mg/m² diariamente por sete dias a cada quatro semanas. A dose foi

aumentada para 100 mg/m² 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 **azacitidina** 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 **azacitidina**.

Tabela 1. Dados Demográficos Basais e Características da Doença.		
	azacitidina (N = 99)	Observação (N = 92)
Sexo (n%)		
Masculino	72 (72,1)	60 (65,2)
Feminino	27 (27,3)	32 (34,8)
Raça		
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)
Idade (anos)		
N	99	91
Média ± DP	67,3 ±10,39	68,0 ± 10,23
Faixa	31-92	35-88
Diagnóstico de SMD adjudicada na entrada do estudo (n%)		
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)
Produto para transfusão utilizado em 3 meses antes da entrada no estudo (n%)		
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
Resposta Completa (RC) duração ≥ 4 semanas	Medula	< 5% blastos				
	Sangue Periférico	CBC normal se anormal no basal Ausência de blastos na circulação periférica				
Resposta Parcial (RP) duração ≥ 4 semanas	Medula	Nenhum requerimento medular		≥ 50% redução em blastos melhora da dispoiese medular		
	Sangue Periférico	≥ 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 ≥ 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 **azacitidina** sem LMA (16,2% para todos os pacientes randomizados para receber **azacitidina** 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 **azacitidina** 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

	azacitidina (N=89)	Observação antes da Mudança (N=83)	
Respostas	N(%)	N (%)	Valor P
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 **azacitidina** (47 pacientes) apresentaram uma taxa de resposta de 12,8%.

Estudo número 2: 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 **azacitidina** subcutânea 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 **azacitidina** intravenosa 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 **azacitidina** 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 **azacitidina** 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 similares independentemente da idade e sexo.

O estudo de número 4 foi um estudo internacional multicêntrico, aberto e aleatório, 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 berquimioterapia 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/m² 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

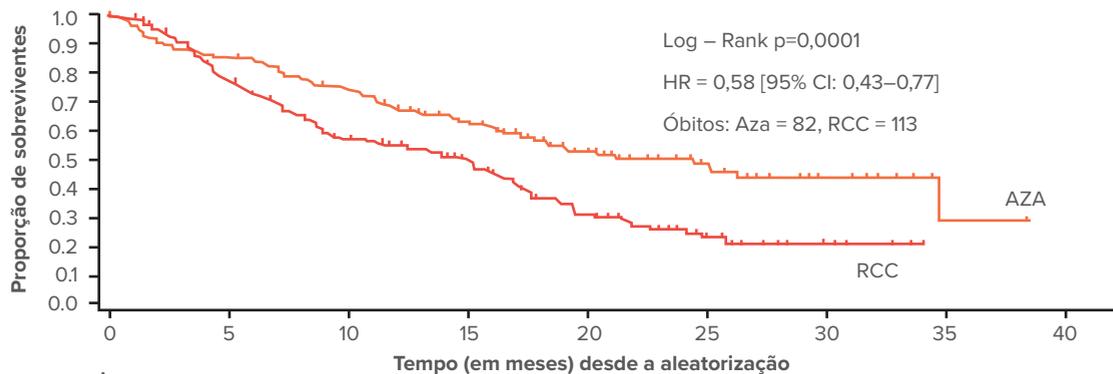
meses em contraposição há 15,0 meses, teste de log rank estratificado de p = 0,0001). O índice de risco descrevendo o efeito deste tratamento foi de 0,58 (95%, IC:0,43 - 0,77).

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.

Referências bibliográficas:

1. Estudo clínico CALGB 9221: A Randomized Phase III Controlled Trial of Subcutaneous 5Azacitidine (NSC # 102816) vs. Observation in Myelodysplastic Syndromes, 2003.
2. Estudo clínico CALGB 8921: A Phase II Study of Subcutaneous 5-Azacitidine in Myelodysplastic Syndromes, 2003.
3. Estudo clínico CALGB8421: 5-Azacitidine to Induce Differentiation in Myelodysplastic Syndromes: A Phase II Pilot Study, 2003.
4. Fenaux, P. and Garcia-Manero, G. Hypomethylating Agents and Other Novel Strategies in Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol 29:516-523, 2011
5. Sullivan, M. et al. Azacitidine: A novel agent for myelodysplastic syndromes. Am J Health-Syst Pharm 62:1567-1573, 2005.

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



Número em risco	Tempo (em meses) desde a aleatorização								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
RCC	179	132	95	69	32	14	5	0	0

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

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 transfusão quando do tratamento ¹	50/111 (45,0%) (95% IC: 35,6%, 54,8%)	13/114 (11,4%) (95% IC: 6,2%, 18,7%)
Número 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%)

¹Um 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.

3. Características farmacológicas farmacologiaclínica

Mecanismo de ação

Acredita-se que a **azacitidina** 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 a **azacitidina**.

Farmacocinética

A farmacocinética da **azacitidina** foi estudada em seis pacientes com SMD (Síndrome Mielodisplásica) após uma dose subcutânea (SC) única de 75 mg/m² e uma dose intravenosa (IV) única de 75 mg/m². 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 média após 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 média de radioatividade na urina após administração SC de ¹⁴C-**azacitidina** foi de 50%. As meias-vidas de eliminação médias da radioatividade total (**azacitidina** e seus metabólitos) foram similares após administrações IV e SC, cerca de 4 horas.

4. Contraindicações

WINDUZA® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (**azacitidina** ou manitol).

WINDUZA® é também contraindicado em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados (Ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

5. Advertências e precauções

A **azacitidina** pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Estudos de embriotoxicidade iniciais em camundongos revelaram uma freqüência 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) administrado nos dias de gestação 9, 10, 11 ou 12. Neste 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 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 **WINDUZA**®.

Geral

O tratamento com **WINDUZA®** 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 subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica conforme descrito em **POSOLOGIA**.

A segurança e eficácia de **azacitidina** 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 contraindicada 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 hipocalemia (potássio sérico < 3 mEq/L), em 5 pacientes com LMC tratados com **azacitidina** e etoposide. Se ocorrerem reduções não explicadas no bicarbonato sérico < 20mEq/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 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/m² aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) 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/m², aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) uma vez por semana durante 50 semanas. Um estudo de tumorigenicidade em ratos administrados duas vezes por semana a 15 ou 60 mg/m² (aproximadamente 20-80 % dados e diária humana recomendada com base em mg/m²) 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 *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 de **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 três 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 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 mg/m² resultou em um aumento em embriões anormais em fêmeas acasaladas quando examinados no dia 2 de 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**, 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

Não existem dados sobre o efeito da **azacitidina** na fertilidade. Em animais, os efeitos adversos da **azacitidina** na fertilidade masculina têm sido documentados. (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). 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 estabelecidas. 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.

6. 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 não foi estudado.

Estudos *in vitro* com culturas de hepatócitos humanos indicam que a **azacitidina** a concentrações de 1,0 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.

7. Cuidados de armazenamento do medicamento

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

A **azacitidina** é um pó branco ou quase branco livre de impurezas visíveis.

Armazene os frascos não reconstituídos temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Cuidados de conservação depois de aberto

Estabilidade da Suspensão

A **azacitidina** reconstituído com água para injetáveis para administração subcutânea pode ser armazenado por até 1 hora a 25°C ou por até 22 horas entre 2°C e 8°C.

Descartar a porção não utilizada.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. 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**. Ver a seção **Manipulação e Descarte**.

Se **azacitidina** reconstituída 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 **azacitidina** 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

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 um frasco-ampola for necessário, os passos de preparação anteriores devem ser repetidos. Para doses que requeiram mais de um frasco-ampola, a dose deve ser dividida igualmente (ex., dose de 150 mg = 6 mL, 2 seringas com 3 mL em casa seringa) e injetadas em dois locais separados. Devido à retenção no frasco e agulha, pode não ser viável remover toda a suspensão do frasco-ampola.

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 que requeiram mais de um frasco-ampola 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 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 re-suspensão 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 um frasco-ampola devem ser divididas igualmente em duas 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.

Manipulação e descarte

Procedimentos para a manipulação e descarte de drogas anticâncer devem ser aplicados. Várias orientações sobre este 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 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/m² se nenhum efeito benéfico for observado após dois

ciclos de tratamento e se nenhuma toxicidade que não seja náusea e vômito ocorrer. É recomendada 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 renal, 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 em elevação. Seu aumento $> 25\%$ acima do nadir não for observado até o dia 28, as contagens devem ser reavaliadas a cada 7 dias. Seu 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 função renal reduzida, cuidado deve ser tomado na seleção de dose, e pode ser útil monitorar a função renal (ver a seção **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

9. Reações adversas

Reações Adversas Descritas em Outras Seções da Bula: anemia, neutropenia, trombocitopenia, creatinina sérica elevada, insuficiência renal, acidose tubular renal, hipocalemia, 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, equimose.

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 à **azacitidina** 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 à **azacitidina**, 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). A **azacitidina** foi estudada 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 mieloide aguda (LMA). A população no estudo com administração intravenosa (n = 48) tinha entre 35 a 81 anos de idade (média 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/m².

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 à **azacitidina**. 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 **azacitidina** de 75 mg/m².

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

A tabela 6 apresenta as reações adversas ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes tratados com **azacitidina** no estudo de número 4. Similarmente aos estudos de número 1 e 2 acima, a duração da exposição ao tratamento com **azacitidina** foi mais demorada (média de 12,2 meses), quando comparada ao melhor cuidado de apoio (média de 7,5 meses).

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

Classe de sistema de órgãos Termo preferencial ^a	Número (%) de pacientes	
	Todos azacitidina ^b N= 220	Grupo de observação ^c N= 92
Distúrbios no sistema circulatório e linfático		
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)
Distúrbios gastrointestinais		
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)

Continuação da tabela 5

Distúrbios gerais e condições no local de administração		
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)
Infecções e infestações		
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)
Lesões, envenenamento e complicações pelo procedimento		
Hemorragia pós-procedimento	13 (5,9)	1 (1,1)
Distúrbios metabólicos e de nutrição		
Anorexia	45 (20,5)	6 (6,5)
Distúrbios do sistema musculoesquelético e de tecidos conectivos		
Artralgia	49 (22,3)	3 (3,3)
Dores nas paredes torácicas	11 (5,0)	0
Mialgia	35 (15,9)	2 (2,2)
Distúrbios do sistema nervoso		
Vertigem	41 (18,6)	5 (5,4)
Cefaléia	48 (21,8)	10 (10,9)
Distúrbios psiquiátricos		
Ansiedade	29 (13,2)	3 (3,3)
Insônia	24 (10,9)	4 (4,3)
Distúrbios respiratórios, torácicos e Mediastinais		
Dispneia	64 (29,1)	11 (12,0)
Distúrbios cutâneos e nos tecidos Subcutâneos		
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)
Distúrbios vasculares		
Hematoma	19 (8,6)	0
Hipotensão	15 (6,8)	2 (2,2)
Petéquias	52 (23,6)	8 (8,7)

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

b Inclui as reações adversas de todos os pacientes expostos à **azacitidina**, incluindo os pacientes depois de terem mudado de grupo, partindo do grupo de observações.

c 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 **azacitidina**.

Tabela 6: Reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 5,0\%$ 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); Estudo de número 4

Classe de sistema de órgãos Termo preferencial ^a	Número (%) de pacientes			
	Qualquer grau		Grau 3/4	
	azacitidina (N=175)	Apenas o melhor tipo de cuidado de apoio (N=102)	azacitidina (N=175)	Apenas o melhor tipo de cuidado de apoio (N=102)
Distúrbios no sistema circulatório e linfático				
Anemia	90 (51,4)	45 (44,1)	24 (13,7)	9 (8,8)
Neutropenia febril	24 (13,7)	10 (9,8)	22 (12,6)	7 (6,9)
Leucopenia	32 (18,3)	2 (2,0)	26 (14,9)	1 (1,0)
Neutropenia	115 (65,7)	29 (28,4)	107 (61,1)	22 (21,6)
Trombocitopenia	122 (69,7)	35 (34,3)	102 (58,3)	29 (28,4)
Distúrbios gastrointestinais				
Dores abdominais	22 (12,6)	7 (6,9)	7 (4,0)	0
Constipação	88 (50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Dispepsia	10 (5,7)	2 (2,0)	0	0
Náuseas	84 (48,0)	12 (11,8)	3 (1,7)	0
Vômitos	47 (26,9)	7 (6,9)	0	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga	42 (24,0)	12 (11,8)	6 (3,4)	2 (2,0)
Contusão no local da injeção	9 (5,1)	0	0	0
Eritema no local da injeção	75 (42,9)	0	0	0
Hematoma no local da injeção	11 (6,3)	0	0	0
Enrijecimento no local da injeção	9 (5,1)	0	0	0
Dor no local da injeção	33 (18,9)	0	0	0
Erupção cutânea no local da injeção	10 (5,7)	0	0	0
Reação no local da injeção	51 (29,1)	0	1 (0,6)	0
Pirexia	53 (30,3)	18 (17,6)	8 (4,6)	1 (1,0)
Infecções e infestações				
Rinite	10 (5,7)	1 (1,0)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	16 (9,1)	4 (3,9)	3 (1,7)	0
Infecção do trato urinário	15 (8,6)	3 (2,9)	3 (1,7)	0
Pesquisas				
Perda de peso	14 (8,0)	0	1 (0,6)	0
Distúrbios metabólicos e de nutrição				
Hipocalcemia	11 (6,3)	3 (2,9)	3 (1,7)	3 (2,9)
Distúrbios do sistema nervoso				
Letargia	13 (7,4)	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Distúrbios psiquiátricos				
Ansiedade	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Insônia	15 (8,6)	3 (2,9)	0	0
Distúrbios renais e urinários				
Hematúria	11 (6,3)	2 (2,0)	4 (2,3)	1 (1,0)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Dispneia	26 (14,9)	5 (4,9)	6 (3,4)	2 (2,0)
Dispneia aos esforços	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Dores faringo-laríngeas	11 (6,3)	3 (2,9)	0	0

Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos				
Eritema	13 (7,4)	3 (2,9)	0	0
Petéquias	20 (11,4)	4 (3,9)	2 (1,1)	0
Prurido	21 (12,0)	2 (2,0)	0	0
Erupção cutânea	18 (10,3)	1 (1,0)	0	0
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	15 (8,6)	4 (3,9)	2 (1,1)	2 (2,0)

a Relatos múltiplos de um mesmo termo preferencial de um paciente foram apenas contados uma vez dentro de cada tratamento.

Nos estudos de número 1, 2 e 4 com administração subcutânea de **azacitidina**, 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 **azacitidina**. 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, hipocalemia 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.

Em estudos clínicos com administração subcutânea ou intravenosa da **azacitidina**, foi informada a ocorrência das reações adversas graves a seguir a um índice de < 5% (e que não foram descritas nas tabelas 5 ou 6):

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

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 inflamatóriasistêmica.

Distúrbios hepatobiliares: colecistite.

Infecções e infestações: abscesso em membro, infecção bacteriana, celulite, blastomicose, infecção

no local da injeção, sepse por *Klebsiella*, sepseneutropênica, 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 cutis.

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 prurítica, enrijecimento da pele, dermatose neutrofílica febril aguda e fasciite necrosante.

Procedimentos cirúrgicos e médicos: colecistectomia.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.

Experiência pós-lançamento em mercado: os seguintes eventos foram relatados no cenário pós-comercialização: Infecções e infestações: fasciite 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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. 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 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 **azacitidina**.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. 1.5143.0046

Farmacêutico 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, 1985 - Galpão 11
Jd. São Luís – São Paulo – SP CEP: 05802-140
CNPJ.: 03.978.166/0001-75

SAC

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

0800.77.07.990



carebrasil@drreddys.com

USO RESTRITO A HOSPITAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA/ USO SOB
PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão
aprovada pela Anvisa em 16/11/2017
AZ_1019/BL-03PS

Dr.Reddy's



Good
Health
Can't
Wait.

A Dr. Reddy's investe em tecnologia que resulte em medicamentos com preços acessíveis e alta qualidades.¹



Fábrica da Dr. Reddys



3ª maior empresa em vendas de **genéricos oncológicos** nos Estados Unidos, em valor.²

10 centros de **P&D** no mundo.¹



Presente em mais de **30 países**.¹

Portfólio global que atende a mais de **20 tipos de câncer**.¹



Uma das **maiores fornecedoras de IFAs** (insumos farmacêuticos ativos) **do mundo**.¹

Referências: 1. Dados internos da Dr. Reddy's. 2. IQVIA - março de 2019.

Azacitidina fabricada em instalação de última geração.



Aprovado pelas principais agências reguladoras

Os melhores sistemas e equipamentos de fabricação da categoria

Armazém totalmente automatizado: garante precisão com intervenção humana mínima

- Sistema robótico para movimentação de materiais
- Acesso controlado biométrico de pessoal
- 24 horas de monitoramento on-line de parâmetros como temperatura e umidade



Automatic Storage and Retrieval System

Rastreamento sistemático para prevenção de contaminação

- Cabines de distribuição dedicadas para API e excipientes
- Projeto exclusivo de construção para garantir material separado e fluxo pessoal
- Sistema exclusivo com código de barras para todos os materiais
- Testes de Difração de Raios-X em matérias-primas para verificar contaminação estrangeira

Garantindo a esterilidade do sistema de fechamento de contêiner

- 15 ciclos de lavagem do frasco com ar comprimido e água para injeção
- Frascos e rolhas de borracha esterilizados separadamente a 300-320 °C

Tecnologia de isolamento de barreira – garante alta esterilidade do produto

- Preparação, filtração, enchimento e impedimento parcial da solução a granel feita sob uma linha de enchimento positiva totalmente automatizada isolador

Processo de liofilização totalmente automatizado

- Liofilizado carregando através de braços robóticos
- Difração de raios-x do produto liofilizado para verificar a contaminação de partículas

Controle de temperatura

- Durante a viagem da fábrica para o Brasil, o controle é realizado com *datalogger* calibrados
- Quando o produto chega ao Brasil, a leitura da temperatura é realizada novamente

Processo de controles rigorosos para garantir alta esterilidade

CIP (*clean in place*):

Limpeza automatizada de equipamentos de processo sem desmontagem

SIP (*sterilization in place*):

Esterilização automatizada do equipamento

VLT (*vacum leak test*):

Garante integridade e estabilidade de produtos liofilizados

Características técnicas do frasco

Retent Flip Off de alta qualidade:

- Mantém a integridade do fechamento do frasco
- Borda de vedação consistente e limpa
- Forças de folga fáceis de usar

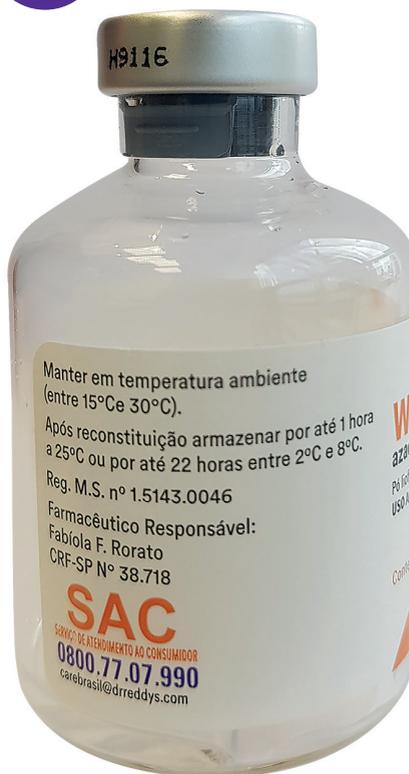
Codificação única em cada frasco garante 100% de rastreamento do produto

Frasco USP tipo 1 *Flint Glass*

- Borossilicato
- Alta resistência hidrolítica
- Alta resistência ao choque térmico

Frascos sem defeitos tubulares

- Alta resistência química
- Alta Neutralidade, impermeabilidade, força.
- Partículas de vidro, linhas aéreas, inclusões e riscos reduzidos (4)



Qualidade Dr. Reddy's

Controles rigorosos de qualidade em todas as etapas



~175

TESTES

~ 250

Hora homem

IFAs, excipientes & materiais de embalagem



~32

TESTES

~ 75

Hora homem

Durante processo de fabricação



~14

TESTES

~ 80

Hora homem

Produto acabado

Cada lote passa por ~ 220 testes ~ 500 horas de testes de qualidade



Dr.Reddy's

PORTFÓLIO D

Acesso e qualidade

WINDUZA[®]

azacitidina 100 mg



#1 em vendas
nos Estados Unidos,
Austrália e Colômbia.²

Aprovado nos seguintes países:^{1, 3}



Estados Unidos



Austrália



Brasil



Outros países**

Referências bibliográficas:

1. Diário Oficial da União.
2. IQVIA - março de 2019 (dados de Winduza[®]).
3. Dados internos Dr. Reddy's.
4. Bula do produto (Bozored[®]).

** Argélia, Bielorrússia, Chile, Colômbia, Cazaquistão, Malásia, Marrocos, Nova Zelândia, Sri Lanka, Ucrânia, Uzbequistão, Venezuela e Vietnã.

E HEMATOLOGIA

Dr. Reddy's

Good
Health
Can't
Wait.

REDTIBIN[®]

decitabina 50 mg

BOZORED[®]

bortezomibe 3,5 mg



Maior OS e TTP para os pacientes com MM.⁴

Aprovado nos seguintes países:^{1,3}



Estados Unidos



Austrália



Brasil



Países europeus*



Outros países**

* Reino Unido, Alemanha

** China, Colômbia, Malásia, Marrocos, Romênia, Ucrânia, Venezuela, Vietnã.

Aprovado nos seguintes países:^{4,5}



Estados Unidos



Austrália



Brasil



Países europeus*



Outros países**

* Alemanha, Espanha, França, Reino Unido

** Canadá, Cazaquistão, Chile, Colômbia, Índia, Jamaica, Malásia, Romênia, Rússia, Sri Lanka,

Tailândia, Ucrânia, Uzbequistão, Venezuela, Vietnã

OS: Sobrevida Global, TTP: Tempo até a progressão, MM: Mieloma Múltiplo.

Minibulas

BOZORED® **bortezomibe** **pó liofilizado** **3,5 mg/F/A**

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado em embalagem com 1 F/A de 3,5 mg de **bortezomibe**.

USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada F/A de pó liofilizado contém 3,5 mg de **bortezomibe** como éster boronato de manitol.

Excipiente: manitol.

Para uso intravenoso: após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de **bortezomibe**.

Para uso subcutâneo: após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de **bortezomibe**.

INDICAÇÕES

O **BOZORED®** é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo:

- que não receberam tratamento prévio e impossibilitados de receberem tratamento com alta dose de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, o **BOZORED®** é utilizado em combinação com melfalana e prednisona.
- que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoéticas. Nesses pacientes, o **BOZORED®** é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida.
- que receberam pelo menos um tratamento anterior.
- o retratamento com **BOZORED®** pode ser considerado para pacientes com mieloma múltiplo que haviam respondido previamente ao tratamento com **BOZORED®**. O período mínimo entre o tratamento anterior e o início do retratamento é de 6 meses.

CONTRAINDICAÇÕES

O **BOZORED®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao **bortezomibe**, boro ou manitol.

Gravidez (Categoria D)

Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **BOZORED®**.

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O **BOZORED®** deve ser administrado sob a supervisão de médico com experiência no uso de tratamento antineoplásico.

Ocorreram casos fatais de administração inadvertida de **bortezomibe** pela via intratecal. O **BOZORED®** deve ser administrado somente pelas vias intravenosa e subcutânea.

O bortezomibe NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

Em geral, o perfil de segurança de pacientes tratados com **bortezomibe** em monoterapia foi similar ao observado em pacientes tratados com **bortezomibe** combinado com melfalana e prednisona. O tratamento com **bortezomibe** causa neuropatia periférica que é predominantemente sensorial. Entretanto, foram relatados casos de neuropatia motora grave com ou sem neuropatia sensorial periférica. Pacientes com sintomas pré-existentes (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo Grau \geq 3) durante o tratamento com **bortezomibe**. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sintomas de neuropatia, como sensação de queimação, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, desconforto, dor neuropática ou fraqueza. Conforme estudos realizados, pacientes com neuropatia periférica pré-existente ou com alto risco de neuropatia periférica se beneficiam com o uso de **bortezomibe** subcutâneo.

Como agente único para o tratamento de mieloma múltiplo, a incidência de hipotensão (postural, ortostática e hipotensão inespecífica) foi de 11 a 12%. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de síncope, pacientes recebendo medicamentos sabidamente associados com hipotensão e pacientes desidratados. A conduta na hipotensão ortostática/postural deve incluir ajuste da medicação anti-hipertensiva, hidratação ou administração de mineralocorticóides e/ou simpatomiméticos.

Desenvolvimento agudo ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e/ou início de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo têm sido relatados, pacientes com fatores de risco ou com doença cardíaca pré-existente devem ser cuidadosamente monitorados. Têm sido relatados casos raros de insuficiência hepática aguda em pacientes recebendo medicações concomitantes múltiplas e com sérias condições médicas de base. Outros eventos adversos relatados incluem aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia e hepatite. Estas alterações podem ser reversíveis com a descontinuação de **BOZORED®**. Houve casos raros relatados de doença pulmonar infiltrante difusa aguda de etiologia desconhecida, tais como pneumonite, pneumonia intersticial, infiltração pulmonar, Síndrome do Desconforto

Respiratório Agudo (ARDS) em pacientes recebendo **bortezomibe**. Alguns desses eventos têm sido fatais. Uma proporção mais elevada desses efeitos foi relatada no Japão.

O resultado do hemograma completo deve ser frequentemente monitorado durante o tratamento com **bortezomibe**.

O **bortezomibe** está associado com trombocitopenia e neutropenia. A contagem de plaquetas deve ser monitorada antes de cada dose de **BOZORED®**. O tratamento deve ser interrompido quando a contagem de plaquetas for < 25.000/mcL. Existem relatos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral associadas com **bortezomibe**. Transfusão e cuidados de suporte devem ser considerados. Na ocorrência de um evento pulmonar ou na piora de sintomas pulmonares já existentes, uma rápida avaliação diagnóstica deve ser realizada e os pacientes tratados apropriadamente. O tratamento com **bortezomibe** pode causar náusea, diarreia, constipação e vômito que exigem, algumas vezes, uso de anti-heméticos e medicamentos antidiarreicos. A reposição de líquidos e eletrólitos deve ser realizada para evitar a desidratação. Uma vez que alguns pacientes em tratamento com **bortezomibe** podem apresentar vômito e/ou diarreia, os pacientes devem ser orientados como proceder para evitar a desidratação. Os pacientes devem ser instruídos para procurar o médico se apresentarem sintomas de vertigem, tontura ou desmaios. Uma vez que **BOZORED®** é um agente citotóxico e pode matar células malignas rapidamente, as complicações da síndrome da lise tumoral podem ocorrer. Os pacientes sob risco de síndrome da lise tumoral são aqueles com carga tumoral alta antes do tratamento. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e as precauções apropriadas devem ser tomadas. O **bortezomibe** é metabolizado pelas enzimas hepáticas e sua exposição é aumentada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Esses pacientes devem ser tratados com doses iniciais reduzidas de **BOZORED®** e monitorados com relação à toxicidade. Foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) em pacientes recebendo **bortezomibe**. SEPR é um distúrbio raro, reversível, que pode se apresentar com convulsões, hipertensão, cefaleia, letargia, confusão mental, cegueira, entre outros distúrbios visuais e neurológicos. Exames de imagem do cérebro, preferencialmente RMN (Ressonância Magnética Nuclear) são usados para confirmar o diagnóstico. Em pacientes com SEPR em desenvolvimento, descontinue **bortezomibe**. A segurança em reiniciar o tratamento com **bortezomibe** em pacientes com histórico de SEPR não é conhecida. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com **bortezomibe**.

O **bortezomibe** pode ter um potencial efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina. Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez durante o tratamento com **BOZORED®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O médico deverá ser informado imediatamente em caso de suspeita de gravidez.

Se **BOZORED®** for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre o potencial risco para o feto. As pacientes devem ser orientadas sobre o uso de medidas contraceptivas eficazes e para evitar a amamentação durante o tratamento com **BOZORED®**.

Não existem dados sobre a excreção de **bortezomibe** no leite humano. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes devido à **bortezomibe**, as mulheres devem ser alertadas para não amamentar durante o tratamento com **BOZORED®**. Uma vez que **bortezomibe** pode estar associado à fadiga, tontura, síncope ou visão turva, os pacientes devem ser orientados para não dirigir veículos ou operar máquinas se houver ocorrência de qualquer destes sintomas. Não foram observadas diferenças gerais em segurança e efetividade entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais novos recebendo **bortezomibe**; nos pacientes estudos com mieloma múltiplo, entretanto, uma maior sensibilidade de alguns pacientes mais velhos não pode ser afastada.

A segurança e a eficácia de **bortezomibe** em crianças não foram estabelecidas para mieloma múltiplo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os pacientes devem ser monitorados quando ocorrer administração concomitante de **bortezomibe** com potentes inibidores do CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol e ritonavir), estudos demonstraram aumento na média de AUC de **bortezomibe** 35%.

O uso concomitante de **bortezomibe** com indutores potentes do CYP3A4 não é recomendado, já que a eficácia pode ser reduzida. Exemplos de indutores do CYP3A4 são rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva-de-São-João. Pacientes que estão recebendo tratamento concomitante com **bortezomibe** e fármacos inibidores ou indutores da enzima 3A4 do citocromo P450 devem ser monitorados de perto no que se refere a sinais de toxicidade ou eficácia reduzida. Durante os estudos clínicos, foram relatadas hipoglicemia e hiperglicemia em pacientes diabéticos recebendo hipoglicemiantes orais. Pacientes em tratamento com agentes antidiabéticos orais e que recebem **bortezomibe** podem necessitar monitoramento da glicemia e ajuste da dose da medicação antidiabética.

Os pacientes devem ser orientados sobre o uso de medicações concomitantes que podem estar associadas à neuropatia periférica, tais como amiodarona, antivirais, isoniazida, nitrofurantoína ou estatinas, ou com redução da pressão arterial.

Interações com exames de laboratório

Não são conhecidas.

REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum (>1/1000 e ≤1/100):

Distúrbios gastrointestinais: obstrução intestinal.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000):

Distúrbios do sangue e sistema linfático: coagulação intravascular disseminada;

Distúrbios cardíacos: bloqueio completo atrioventricular, tamponamento cardíaco;

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez bilateral;

Distúrbios oftalmológicos: herpes oftálmica, neuropatia óptica, cegueira, calázio/blefarite;

Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, pancreatite aguda;

Infecções e infestações: meningoencefalite herpética, choque séptico;

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema;

Distúrbios do sistema nervoso: encefalopatia, neuropatia autonômica, síndrome de encefalopatia posterior reversível;

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, hipertensão pulmonar;

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet).

Reação muito rara (≤ 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica;

Infecções e infestações: leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: microangiopatia trombótica.

Casos muito raros de infecção pelo vírus John Cunningham (JC) com causalidade desconhecida, resultando em LMP (Leucoencefalopatia multifocal progressiva) e morte foram relatados em pacientes tratados com **bortezomibe**.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

O **BOZORED®** pode ser administrado por ambas as vias IV ou SC. O conteúdo de cada F/A deve ser reconstituído apenas com solução salina normal (0,9%) de acordo com as seguintes instruções: após a reconstituição, a concentração de **bortezomibe** por mL de solução para a administração subcutânea (2,5 mg/mL) é maior que a concentração para a administração intravenosa (1,0 mg/mL). **Como cada via de administração tem diferentes**

concentrações da solução reconstituída, deve-se ter cuidado ao calcular o volume a ser administrado.

Via de administração IV - 3,5 ml do diluente, concentração final após reconstituição 1,0 mg/ml;

Via subcutânea - 1,4 ml do diluente, concentração final após reconstituição 2,5 mg/ml.

Quando administrado em injeção intravenosa, **BOZORED®** é injetado em bolus (3-5 segundos), através de cateter intravenoso periférico ou central, seguido por lavagem com solução de cloreto de sódio 0,9%. Para administração subcutânea, a solução reconstituída é injetada na coxa (direita ou esquerda) ou abdome (esquerdo ou direito). Os locais de injeção devem ser alternados para injeções sucessivas. Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior, e nunca em áreas em que o local esteja sensível, ferido, vermelho ou rígido.

O BOZORED® NÃO DEVE SER ADMINISTRADO PELA VIA INTRATECAL.

A dose recomendada de **BOZORED®** para mieloma múltiplo recidivado é de 1,3 mg/m²/dose administrada 2 vezes por semana durante 2 semanas (dias 1, 4, 8 e 11), seguida por um período de repouso de 10 dias (dias 12 a 21). Este período de 3 semanas é considerado como um ciclo de tratamento. Para extensão do tratamento além de 8 ciclos, o **BOZORED®** pode ser administrado no esquema padrão ou no esquema de manutenção de uma vez por semana por 4 semanas (dias 1, 8, 15 e 22), seguido por um período de repouso de 13 dias (dias 23 a 35). Deve ser observado intervalo de pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas

O tratamento com **BOZORED®** deve ser interrompido ao início de qualquer evidência de toxicidade não hematológica de Grau 3 ou hematológica de Grau 4, excluindo neuropatia. Após a remissão dos sintomas de toxicidade, o tratamento com **BOZORED®** pode ser reiniciado com dose 25% menor (1,3 mg/m²/dose reduzida para 1,0 mg/m²/dose; 1,0 mg/m² dose reduzida para 0,7 mg/m²/dose). Mieloma múltiplo não tratado previamente - Pacientes não elegíveis a transplante de células-tronco a dose recomendada em combinação com melfalana e prednisona é administrado em combinação com melfalana e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos Ciclos 1 a 4, **BOZORED®** é administrado 2 (duas) vezes por semana (dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos Ciclos 5 a 9, **BOZORED®** é administrado uma vez por semana (dias 1, 8, 22 e 29). Para pacientes que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a transplante de células-tronco hematopoiéticas

- Terapia combinada com dexametasona

BOZORED® é administrado por injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m² com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 10 dias nos dias 12 a 21. Este período de 3 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **BOZORED®**.

Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **BOZORED®**.

A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4 e dias 8, 9, 10, 11 do ciclo de tratamento com **BOZORED®**.

- Terapia combinada com dexametasona e talidomida

BOZORED® é administrado através de injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m² com base na área de superfície corporal duas vezes por semana durante duas semanas nos dias 1, 4, 8, e 11, seguido por um período de repouso de 17 dias nos dias 12 a 28. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. São administrados quatro ciclos de tratamento com **BOZORED®**. Recomenda-se que os pacientes com pelo menos resposta parcial recebam 2 ciclos adicionais. Devem decorrer pelo menos 72 horas entre as doses consecutivas de **BOZORED®**.

A dexametasona é administrada por via oral na dose de 40 mg nos dias 1, 2, 3, 4 e dias 8, 9, 10, 11 dos ciclos de tratamento com **BOZORED®**.

A talidomida é administrada por via oral na dose de 50 mg por dia nos dias 1 a 14 e, se tolerado, a dose é aumentada para 100 mg nos

dias 15 a 28, e posteriormente pode ser aumentada para 200 mg por dia.

Para pacientes com insuficiência renal a administração do medicamento deve ser feita após o procedimento de diálise por poder reduzir a concentração de **bortezomibe**.

Pacientes com insuficiência hepática leve não requerem ajuste de dose inicial e devem ser tratados de acordo com a posologia recomendada de **BOZORED®**. Paciente com insuficiência hepática moderada ou grave deve iniciar o tratamento com **BOZORED®** utilizando uma dose reduzida de 0,7 mg/m² por injeção durante o primeiro ciclo e subsequentes aumentos graduativos da dose para 1,0 mg/m² ou reduções de dose para 0,5 mg/m² podem ser considerados, com base na tolerância do paciente. Os médicos devem considerar o uso de profilaxia antiviral em pacientes que forem tratados com **bortezomibe**, uma vez que estudos demonstram incidência de reativação de herpes zoster.

Retratamento de mieloma múltiplo

Pacientes que haviam respondido previamente ao tratamento com **bortezomibe** (isolado ou em combinação) e que apresentaram recaída podem iniciar o retratamento com a última dose tolerada.

SUPERDOSE

Estudos de farmacologia relacionados à segurança cardiovascular em macacos e cães mostraram que doses intravenosas aproximadamente duas a três vezes a dose clínica recomendada em uma base de mg/m² estão associadas ao aumento na frequência cardíaca, redução na contratilidade, hipotensão e óbito. A redução na contratilidade cardíaca e a hipotensão responderam à intervenção aguda com agentes inotrópicos positivos ou hipertensores. Em estudos com cães, um pequeno aumento no intervalo QT corrigido foi observado na dose letal.

Em pacientes, superdose maior que duas vezes a dose recomendada tem sido associada com início agudo de hipotensão sintomática e trombocitopenia com evolução fatal.

Não há antídoto específico conhecido para superdose com **bortezomibe**. Em um evento de superdose, os sinais vitais do paciente devem ser monitorados e os cuidados de suporte apropriados devem ser fornecidos para manter a pressão sanguínea (como fluidos, agentes pressores e/ou inotrópicos) e a temperatura corpórea.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO

DIZERES LEGAIS

MS - 1.5143.0027.001-9

Farmacêutico Responsável: Fabíola F. Rorato CRF SP: 38.718

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

FTO Unit VII,

Plot No. P 1 to P 9, 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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

SAC 0800.77.07.990

carebrasil@drreddys.com

BO mini V03 – 04/2019

CONTRAINDICAÇÕES: O BOZORED® É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO BORTEZOMIDE, BORO OU MANITOL. GRAVIDEZ (CATEGORIA D). MULHERES EM IDADE FÉRTIL DEVEM EVITAR A GRAVIDEZ DURANTE O TRATAMENTO COM BOZORED®. ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: OS PACIENTES DEVEM SER MONITORADOS QUANDO OCORRER ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE DE BORTEZOMIBE COM POTENTES INIBIDORES DO CYP3A4 (EX: CETOCONAZOL E RITONAVIR). O USO CONCOMITANTE DE BORTEZOMIBE COM INDUTORES POTENTES DO CYP3A4 NÃO É RECOMENDADO, JÁ QUE A EFICÁCIA PODE SER REDUZIDA. EXEMPLOS DE INDUTORES DO CYP3A4 SÃO RIFAMPICINA, CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA, FENOBARBITAL E ERVA-DE-SÃO-JOÃO. PACIENTES QUE ESTÃO RECEBENDO TRATAMENTO CONCOMITANTE COM BORTEZOMIBE E FÁRMACOS INIBIDORES OU INDUTORES DA ENZIMA 3A4 DO CITOCROMO P450 DEVEM SER MONITORADOS DE PERTO NO QUE SE REFERE A SINAIS DE TOXICIDADE OU EFICÁCIA REDUZIDA. PACIENTES EM TRATAMENTO COM AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS E QUE RECEBEM BORTEZOMIBE PODEM NECESSITAR MONITORAMENTO DA GLICEMIA E AJUSTE DA DOSE DA MEDICAÇÃO ANTIDIABÉTICA. OS PACIENTES DEVEM SER ORIENTADOS SOBRE O USO DE MEDICAÇÕES CONCOMITANTES QUE PODEM ESTAR ASSOCIADAS À NEUROPATIA PERIFÉRICA, TAIS COMO AMIODARONA, ANTIVIRAIS, ISONIAZIDA, NITROFURANTOÍNA OU ESTATINAS, OU COM REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.

REDTIBIN® decitabina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável intravenosa em frasco-ampola de uso único. Embalagem com 1 frasco-ampola com 50 mg de **decitabina**.

USO INTRAVENOSO - USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de pó liofilizado contém 50 mg de **decitabina**. Excipientes: fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio. Após reconstituição asséptica com 10 mL de água para injetáveis, cada mL do concentrado da solução contém 5 mg de **decitabina**.

INDICAÇÕES

Tratamento de pacientes adultos com síndromes mielodisplásicas (SMD), tratados e não tratados previamente, SMD "de novo" e secundárias de todos os subtipos da classificação FAB (Franco-Americano- Britânica) e grupos Intermediário-1, Intermediário-2 e de Alto Risco do Sistema de Escore Prognóstico Internacional (IPSS).

Tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) "de novo" ou secundária, recém diagnosticada, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

A eficácia da **decitabina** não foi completamente demonstrada em pacientes com idade inferior a 65 anos

CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à **decitabina** ou a qualquer componente da fórmula e durante a lactação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mielossupressão: a mielossupressão e suas complicações, incluindo infecções e sangramento, que ocorrem em pacientes com SMD ou LMA, podem ser exacerbadas pelo tratamento com **REDTIBIN®**. A mielossupressão causada pelo **REDTIBIN®** é reversível. Na presença de mielossupressão ou de suas complicações, o tratamento com **REDTIBIN®** pode ser interrompido, a dose reduzida ou medidas de suporte instituídas, como recomendado na posologia.

Insuficiência hepática: o uso de **decitabina** em pacientes com insuficiência hepática não foi estabelecido. Deve-se ter cuidado ao administrar **REDTIBIN®** a pacientes com insuficiência hepática ou em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de comprometimento hepático. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Insuficiência renal: o uso de **decitabina** em pacientes com insuficiência renal grave não foi estudado. Recomenda-se cautela na administração de **REDTIBIN®** em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.

Doença cardíaca: pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença cardíaca clinicamente instável foram excluídos dos estudos clínicos e, portanto, a segurança e eficácia de **decitabina** não foram estabelecidas para estes pacientes.

REDTIBIN® e vacinação: qualquer agente terapêutico mielossupressor anticâncer pode impactar na resposta da vacinação. Os efeitos da **decitabina** na metilação do DNA

permanece por pelo menos 2 semanas após a dose. Como existe risco da interação durante este período, a aplicação de vacinas bacterianas atenuadas deve ocorrer após 2 semanas ou mais a fim de minimizar tal risco.

Uso em homens: os homens devem ser aconselhados a não conceber enquanto estiverem recebendo **REDTIBIN®** e nos 3 meses seguintes ao término do tratamento. Devido à possibilidade de infertilidade como consequência do tratamento com **REDTIBIN®**, os homens devem ser aconselhados a procurar orientação sobre conservação de esperma antes de qualquer tratamento.

Pacientes idosos: do número total de pacientes tratados com **decitabina** em um estudo de Fase 3, 61 dos 83 pacientes tinham idade igual ou superior a 65 anos, e 21 dos 83 pacientes eram maiores de 75 anos. Nenhuma diferença global, em segurança ou eficácia, foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Outros relatos de estudos clínicos também não identificaram diferenças de resposta entre pacientes mais idosos e mais jovens, mas uma maior sensibilidade em alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos da **decitabina** na capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Os pacientes devem ser alertados de que podem apresentar reações adversas durante o tratamento, tais como anemia, fadiga e tontura. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Dados de segurança pré-clínica: não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com a **decitabina**. As evidências da literatura indicam que a **decitabina** possui potencial carcinogênico. Os dados disponíveis de estudos in vitro e in vivo fornecem evidências suficientes que a **decitabina** possui potencial genotóxico. Dados da literatura também indicam que a **decitabina** apresenta efeitos adversos em todos os aspectos do ciclo reprodutivo, incluindo fertilidade, desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pós-natal. Estudos de toxicidade de doses repetidas em múltiplos ciclos em ratos e coelhos indicaram que a toxicidade principal foi mielossupressão, incluindo efeitos na medula óssea, que foi reversível com a descontinuação do tratamento. Também foi observada toxicidade gastrointestinal e, em machos, atrofia testicular que não reverteu durante os períodos de recuperação programados. A administração da **decitabina** em ratos neonatos/jovens demonstrou um perfil geral de toxicidade comparável à administração em ratos mais velhos. O desenvolvimento neurocomportamental e a capacidade reprodutiva não foram afetados quando ratos neonatos/jovens foram tratados com níveis de doses que induzem a mielossupressão.

Gravidez (Categoria D) e lactação.

Gravidez: mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a fazer uso de medidas contraceptivas eficazes e evitar a gravidez enquanto estiverem sendo tratadas com **REDTIBIN®**. O período de tempo seguro para engravidar após o tratamento com **REDTIBIN®** não é conhecido. Não existem dados suficientes sobre o uso de **decitabina** em mulheres grávidas. Estudos demonstraram que a **decitabina** é teratogênica em camundongos e ratos. O risco potencial em humanos é desconhecido. Baseando-se nos resultados dos estudos em animais e em seu mecanismo de ação, **REDTIBIN®** não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se uma mulher engravidar enquanto estiver recebendo **REDTIBIN®**, a paciente deve ser avisada sobre o potencial dano ao feto. As pacientes em idade reprodutiva devem ser aconselhadas

para procurar orientação com relação à criopreservação de oócitos antes de iniciar o tratamento com **REDTIBIN®**.

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

Lactação: não é conhecido se a **decitabina** ou seus metabólitos são excretados no leite materno. **REDTIBIN®** é contraindicado durante a lactação. Portanto, se o tratamento com **REDTIBIN®** for necessário, a amamentação deve ser descontinuada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo clínico formal sobre interações medicamentosas com **decitabina** foi conduzido. Existe potencial para interação medicamentosa com outros agentes que também são ativados por fosforilação sequencial (via atividades da fosfoquinase intracelular) e/ou metabolizados por enzimas envolvidas na inativação da **decitabina** (por exemplo, citidina desaminase). Portanto, recomenda-se cautela se estes medicamentos forem combinados com **REDTIBIN®**.

Efeitos de medicamentos coadministrados sobre a decitabina: interações medicamentosas metabólicas mediadas por CYP450 não são esperadas já que o metabolismo da **decitabina** não é mediado por este sistema, mas por desaminação oxidativa. O deslocamento da **decitabina** de sua ligação às proteínas plasmáticas por medicamentos coadministrados é improvável, tendo em vista ser mínima a ligação da **decitabina** às proteínas plasmáticas (<1%).

Dados *in vitro* indicam que a **decitabina** é um substrato de glicoproteína-P (P-gp) fraco e, portanto, não propensa a interagir com inibidores de P-gp.

Efeitos da decitabina sobre medicamentos coadministrados: tendo em vista a sua baixa ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* (<1%), é improvável que a **decitabina** desloque fármacos coadministrados de suas ligações às proteínas plasmáticas. Estudos *in vitro* demonstraram que a **decitabina** não inibe nem induz as enzimas CYP450 em mais do que 20 vezes a concentração plasmática máxima (C_{máx}) terapêutica observada. Assim, as interações medicamentosas metabólicas mediadas por CYP não são esperadas e é improvável que ocorra interação com agentes metabolizados por estas vias. A **decitabina** se mostrou um inibidor fraco do transporte mediado por P-gp *in vitro* e, portanto, não se supõe que afete o transporte mediado por P-gp de fármacos coadministrados.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

REDTIBIN® deve ser administrado sob a supervisão de médicos com experiência no uso de agentes quimioterápicos.

Devem ser adotados os procedimentos-padrões de manuseio de agentes antineoplásicos, bem como o uso de luvas protetoras para evitar o contato da solução com a pele.

O **REDTIBIN®** é administrado por infusão intravenosa. Não é necessário cateter venoso central. Pré-medicação para a prevenção de náuseas e vômitos não é recomendada rotineiramente, mas pode ser administrada se necessário.

O **REDTIBIN®** deve ser reconstituído asépticamente com 10 mL de água para injetáveis. Após a reconstituição, cada mL contém aproximadamente 5,0 mg de **decitabina** em pH entre 6,7 e 7,3. Imediatamente após a reconstituição, a solução deve ser diluída com solução de cloreto de sódio a 0,9% injetável ou solução de glicose a 5% injetável até uma concentração final do fármaco de 0,1 a 1,0 mg/mL.

Quando não usada dentro de 15 minutos após a reconstituição, a solução deve ser preparada usando fluidos de infusão frios (2°C a 8°C) e armazenada entre 2°C e 8°C por no máximo 4 horas até a administração.

Incompatibilidades - Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

REDTIBIN® não deve ser infundido com outros medicamentos através do mesmo acesso intravenoso.

Posologia

Esquema de tratamento da Leucemia Mieloide Aguda: em um ciclo de tratamento, **REDTIBIN®** é administrado na dose de 20 mg/m² de superfície corporal, por infusão intravenosa durante uma hora, repetida diariamente durante 5 dias consecutivos (isto é, um total de 5 doses por ciclo de tratamento). A dose total diária não deve exceder 20 mg/m² e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m². O ciclo deve ser repetido a cada 4 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente e da toxicidade observada. Se uma dose for omitida, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível. Este esquema posológico pode ser administrado em ambiente ambulatorial.

Esquema de tratamento das Síndromes Mielodisplásicas:

a) Esquema posológico de 3 dias. Em um único ciclo de tratamento, **REDTIBIN®** deve ser administrado numa dose fixa de 15 mg/m² de superfície corporal por infusão intravenosa, durante um período de 3 horas, a cada 8 horas, durante 3 dias consecutivos (ou seja, um total de 9 doses por ciclo de tratamento). Este ciclo é repetido aproximadamente a cada 6 semanas, dependendo da resposta clínica do paciente e da toxicidade observada. A dose total diária não deve ultrapassar 45 mg/m² e a dose total por ciclo de tratamento não pode ultrapassar 135 mg/m². Se uma dose for omitida, o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível.

b) Esquema de dose modificada de 5 dias para paciente ambulatorial. A **decitabina** pode ser administrada em uma posologia de 20 mg/m² com infusão IV de 1 hora, diariamente por 5 dias consecutivos (ou seja, um total de 5 doses por ciclo). A quantidade total por curso é de 100 mg/m². Não haverá escalonamento de dose para a **decitabina**. Os ciclos serão administrados a cada 4 semanas. A dose total diária não deverá exceder 20 mg/m² e a dose total por ciclo de tratamento não deve exceder 100 mg/m².

Em alguns casos, a resposta à **decitabina** é somente observada após múltiplos cursos de tratamento. Portanto, para maximizar a possibilidade de resposta ao tratamento, recomenda-se que os pacientes sejam tratados por um mínimo de 4 ciclos. Entretanto, a remissão completa ou parcial pode levar mais de 4 ciclos.

Manejo da mielossupressão e complicações associadas:

a mielossupressão e os eventos adversos relacionados à mielossupressão (trombocitopenia, anemia, neutropenia e neutropenia febril) são comuns tanto em pacientes em tratamento como não tratados com SMD e LMA.

Complicações da mielossupressão incluem infecções e sangramentos:

o tratamento deve ser modificado em pacientes com mielossupressão e complicações associadas, conforme descrito a seguir:

Leucemia mieloide aguda: o tratamento deve ser atrasado a critério médico se o paciente apresentar complicações associadas com a mielossupressão, tais como as descritas a seguir:

- Neutropenia febril (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ e contagem absoluta de neutrófilos 1.000/mcL).

- infecção ativa de origem viral, bacteriana ou fúngica (isto é, exigindo anti-infecciosos intravenosos ou tratamento amplo de suporte).

- hemorragia (gastrintestinal, genito-urinária, pulmonar, com plaquetas <25.000/mcL ou qualquer hemorragia do sistema nervoso central).

O tratamento com **REDTIBIN®** pode ser retomado assim que estas condições apresentarem melhora ou se estabilizarem com

tratamento adequado (terapia anti-infecciosa, transfusões ou fatores de crescimento). A redução da dose não é recomendada.

Síndrome mielodisplásica

a) Esquema posológico de 5 dias

A redução da dose não é recomendada nesta situação clínica para otimizar o benefício ao paciente. A dose deve ser atrasada da seguinte forma:

a.1) Modificação da dose nos primeiros 3 ciclos

Durante os primeiros ciclos de tratamento, citopenias de Grau 3 e 4 são comuns e podem não representar progressão da SMD. As citopenias pré-tratamento podem não melhorar até após o Ciclo 3. Para os três primeiros ciclos, a fim de otimizar o benefício ao paciente na presença de neutropenia moderada (contagem absoluta de neutrófilos <1000/mcL), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos. A profilaxia antimicrobiana concomitante, de acordo com as diretrizes institucionais, deve ser administrada até a recuperação dos granulócitos para um valor acima de 500/mcL. O médico deve considerar, também, a necessidade da administração precoce de fatores de crescimento durante este período, para a prevenção ou o tratamento de infecções em pacientes com SMD.

De forma similar, para otimizar o benefício para o paciente na presença de trombocitopenia moderada (contagem de plaquetas <25.000/mcL), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos e com a administração concomitante de transfusão de plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

a.2) Modificação da dose após o Ciclo 3

A dose de **decitabina** pode ser atrasada nos casos em que qualquer uma das seguintes toxicidades sejam consideradas ao menos possivelmente relacionadas ao tratamento:

- Complicações graves associadas à mielossupressão (infecções que não são resolvidas com tratamento anti-infeccioso adequado, sangramento não resolvido com tratamento adequado);
- Mielossupressão prolongada, definida como medula hipocelular (celularidade de 5% ou menos) sem evidência de progressão da doença por 6 semanas ou mais após o início do ciclo de tratamento. Se a recuperação (contagem absoluta de neutrófilos >1.000/mcL e plaquetas >50.000/mcL) necessitar de mais de 8 semanas, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser avaliado quanto à progressão da doença (por aspirados de medula óssea) dentro de 7 dias após o término das 8 semanas.

Para os pacientes que receberam tratamento por pelo menos 6 ciclos e que continuaram a obter benefícios da terapia, um atraso prolongado além de 8 semanas pode ser permitido, na ausência de progressão da doença, a critério do médico.

b) Esquema posológico de 3 dias

b.1) Modificação da dose nos primeiros 3 ciclos

Durante os primeiros ciclos de tratamento, citopenias de Graus 3 e 4 são comuns e podem não representar progressão da SMD. As citopenias pré-tratamento podem não melhorar até após o Ciclo 3. Para os três primeiros ciclos, a fim de otimizar o benefício na presença de neutropenia moderada (contagem absoluta de neutrófilos <1.000/mcL), devem ser feitas todas as tentativas para manter o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos. A profilaxia antimicrobiana concomitante, de acordo com as diretrizes institucionais, pode ser administrada até a recuperação dos granulócitos para um valor acima de 500/mcL. O médico deve considerar também a necessidade da administração precoce de fatores de crescimento durante este período, para a prevenção ou o tratamento de infecções em pacientes com SMD. De forma semelhante, para otimizar o benefício para o paciente na presença de trombocitopenia moderada (contagem de plaquetas <25.000/mcL), devem ser feitas todas as tentativas para manter

o tratamento com a dose completa no intervalo padrão entre os ciclos, com administração concomitante de transfusão de plaquetas no caso de eventos hemorrágicos.

b.2) Modificação da dose após o Ciclo 3

Se a recuperação hematológica (contagem absoluta de neutrófilos >1.000/mcL e plaquetas >50.000/mcL) de um ciclo de tratamento anterior com **REDTIBIN**[®], com citopenia(s) persistente(s) sendo considerada(s) relacionada(s) à administração do medicamento, necessitar de mais de 6 semanas, então, o próximo ciclo de **REDTIBIN**[®] deve ser atrasado e a dose reduzida pelo algoritmo a seguir. Toda redução da dose que ocorrer deve permanecer em efeito durante o tratamento, não devendo haver reescalonamento da dose.

- Recuperação exigindo mais de 6 semanas, mas menos de 8 semanas - a administração de **REDTIBIN**[®] deve ser atrasada por até 2 semanas e a dose reduzida para 11 mg/m² a cada 8 horas (33 mg/m²/dia, 99 mg/m² /ciclo) ao reiniciar o tratamento.
- Recuperação exigindo mais de 8 semanas, mas menos de 10 semanas - a dose de **REDTIBIN**[®] deve ser atrasada por até mais duas semanas e reduzida para 11 mg/m² a cada 8 horas (ou seja, 33 mg/m²/dia, 99 mg/m² /ciclo) ao reiniciar o tratamento e mantida nos ciclos subsequentes, conforme clinicamente indicado.
- Recuperação exigindo mais de 10 semanas - o tratamento deve ser descontinuado e os pacientes devem ser avaliados quanto à progressão da doença (por aspiração da medula óssea) dentro de 7 dias após o término das 10 semanas. Entretanto, para pacientes que foram tratados por pelo menos 6 ciclos e que continuam a se beneficiar do tratamento, um atraso prolongado além das 10 semanas pode ser permitido, na ausência de progressão, a critério do médico responsável pelo tratamento.

Populações especiais: pacientes pediátricos: a segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Insuficiência hepática: não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática. A necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática não foi avaliada. Se ocorrer piora da função hepática, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente. Insuficiência renal: não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência renal. No entanto, os dados de estudos clínicos que incluíram pacientes com insuficiência leve a moderada não indicaram necessidade de ajustar a dose. Pacientes com insuficiência renal grave foram excluídos destes estudos.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais importantes e frequentes, que ocorrem tanto no regime de 5 dias como de 3 dias, são mielossupressão e aquelas que ocorrem em consequência da mielossupressão.

Muito comum (≥1/10): pneumonia, infecções do trato urinário, outras infecções (todas as infecções: virais, bacterianas, fúngicas, incluindo fatais), neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, cefaleia, epistaxe, diarreia, vômito, estomatite, náusea e piroxia.

Comum (≥1/100 a <1/10): choque séptico, sepse, sinusite, pancitopenia, hipersensibilidade, incluindo reação anafilática. Incomum (≥1/1.000 a <1/100): dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet).

Experiência pós-comercialização

Muito comum (≥ 1/100 e <1/10): função hepática anormal, hiperbilirrubinemia e hiperglicemia

Incomum (≥1/1.000 a <1/100): cardiomiopatia (incluindo fração de ejeção reduzida),

SUPERDOSE

Não há experiência direta de superdose humana e nenhum antídoto específico. Entretanto, dados de estudos clínicos iniciais

e publicados na literatura com doses 20 vezes maiores do que as atuais doses terapêuticas relataram aumento da mielossupressão, incluindo neutropenia e trombocitopenia prolongadas. A toxicidade provavelmente irá se manifestar como exacerbações de reações adversas, principalmente mielossupressão. O tratamento da superdose deve ser de suporte.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.5143.0025.001-8

Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato CRF/SP nº 38.718

Fabricado por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

FTO Unit VII,

Plot No. P 1 to P 9, 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

SAC 0800.77.07.990

carebrasil@drreddys.com

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

RE mini V02 – 01/2019

CONTRAINDICAÇÕES: CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DECITABINA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA E DURANTE A LACTAÇÃO. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - O USO DE DECITABINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA NÃO FOI ESTABELECIDO. DEVE-SE TER CUIDADO AO ADMINISTRAR REDTIBIN® A PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA OU EM PACIENTES QUE DESENVOLVAM SINAIS OU SINTOMAS DE COMPROMETIMENTO HEPÁTICO. PACIENTES DEVEM SER MONITORADOS CUIDADOSAMENTE. INSUFICIÊNCIA RENAL - O USO DE DECITABINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL GRAVE NÃO FOI ESTUDADO. RECOMENDA-SE CAUTELA NA ADMINISTRAÇÃO DE REDTIBIN® EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL GRAVE (DEPURAÇÃO DE CREATININA <30 ML/MIN) E ESTES PACIENTES DEVEM SER MONITORADOS CUIDADOSAMENTE. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** NENHUM ESTUDO CLÍNICO FORMAL SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM DECITABINA FOI CONDUZIDO. EXISTE POTENCIAL PARA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA COM OUTROS AGENTES QUE TAMBÉM SÃO ATIVADOS POR FOSFORILAÇÃO SEQUENCIAL (VIA ATIVIDADES DA FOSFOQUINASE INTRACELULAR) E/OU METABOLIZADOS POR ENZIMAS ENVOLVIDAS NA INATIVAÇÃO DA DECITABINA (POR EXEMPLO, CITIDINA DESAMINASE). PORTANTO, RECOMENDA-SE CAUTELA SE ESTES MEDICAMENTOS FOREM COMBINADOS COM REDTIBIN®. EFEITOS DE MEDICAMENTOS COADMINISTRADOS SOBRE A DECITABINA - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS METABÓLICAS MEDIADAS POR CYP450 NÃO SÃO ESPERADAS JÁ QUE O METABOLISMO DA DECITABINA NÃO É MEDIADO POR ESTE SISTEMA, MAS POR DESAMINAÇÃO OXIDATIVA.

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

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

www.drreddys.com
SAC 0800.77.07.990
carebrasil@drreddys.com

Impresso em Jan/2020. DRL 0110 - JAN/2020.

