

Winduza, para o que é indicado e para o que serve?

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 mielóide aguda (alteração sanguínea com excesso de células de defesa que não funcionam adequadamente) com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem 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).

Como o Winduza funciona?

A azacitidina é conhecido como um agente que provoca a hipometilação das células doentes da medula óssea, ajudando a medula óssea do paciente melhorar sua função. 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.

Quais as contraindicações do Winduza?

O Winduza® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a azacitidina ou manitol.

Winduza® também é contraindicado em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados.

Como usar o Winduza?

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 Subsequentes 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 recomendado que os pacientes sejam tratados por um mínimo de 4 a 6 ciclos. Porém, resposta completa ou parcial pode requerer mais que 4 ciclos de tratamento.

Preparação

A azacitidina é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, cautela deve ser tomada durante a manipulação e preparação de suspensões de azacitidina.

Se Winduza® reconstituído entrar em contato com a pele lave muito bem com água e sabão imediatamente. Se entrar em contato com membranas mucosas enxágue muito bem com água.

É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição.

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Winduza?

Você deve seguir a orientação do médico e comparecer ao ambulatório para receber aplicações de Winduza®. Para ter um tratamento eficaz, você não pode pular as doses ou tomar doses para compensar a que perdeu.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Winduza?

Winduza® pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida.

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

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®. Use um método contraceptivo eficaz durante e até 3 meses após o tratamento.

Uso geriátrico

Nenhuma diferença na eficácia foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens.

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.

Homens devem ser avisados a não fecundarem mulheres enquanto receberem tratamento com azacitidina e pelo menos, após 3 meses após receberem a última dose.

Mães em Aleitamento

Não é conhecido se a azacitidina ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Devido ao potencial para tumorigenicidade demonstrado para azacitidina em estudos animais e o potencial de reações adversas graves, mulheres tratadas com azacitidina não devem amamentar.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Winduza?

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

- Descontinuação: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.
- Suspensão da Administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia, neutropenia febril.
- Redução de Dose: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Experiência pós-lançamento em mercado

Os seguintes eventos foram relatados no cenário pós-comercialização:

- Infecções e infestações: fasciíte necrosante (infecção que destrói o tecido debaixo da pele).
- Transtornos do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral (destruição maciça de células tumorais com liberação de seu conteúdo no espaço extracelular).
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar intersticial (DPI) Pele e distúrbios do tecido subcutâneo: dermatose neutrofilica aguda febril; pioderma gangrenoso (dermatose rara envolvendo glóbulos brancos).
- Distúrbios gerais e condições no local da administração: necrose no local da injeção.
- Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): Síndrome de diferenciação.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

População Especial do Winduza

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

Apresentações do Winduza

Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência.

Pó liofilizado para Suspensão Injetável

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

Uso subcutâneo.

Uso adulto.

Qual a composição do Winduza?

Cada frasco-ampola contém:

100 mg de azacitidina.

100 mg de manitol como excipiente.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Winduza maior do que a recomendada?

Um caso de superdose 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.

No evento de superdose o paciente deve ser monitorado com contagens sanguíneas apropriadas e deve receber tratamento de suporte, conforme necessário. Não existe nenhum antídoto específico para superdose Winduza®.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Winduza com outros remédios?

Nenhum estudo clínico formal de interações medicamentosas com azacitidina não foi conduzido.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Qual a ação da substância do Winduza?

Resultados de eficácia

Estudos Clínicos

O estudo de número 01 foi um ensaio clínico controlado aberto randomizado, realizado em 53 locais nos Estados Unidos, comparou a segurança e eficácia de 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 sideroblastos em 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 mielóide aguda (LMA) não deveriam ser incluídos. Característica basal do paciente e da doença é resumida na Tabela 1; os dois grupos foram similares.

Azacitidina foi administrado a uma dose subcutânea de 75 mg/m^2 diariamente por sete dias a cada quatro semanas. A dose foi aumentada para 100 mg/m^2 se nenhum efeito benéfico fosse observado após dois ciclos de tratamento. A dose foi reduzida e/ou retardada com base na resposta hematológica ou evidências de toxicidade renal. Pacientes no braço de observação podiam, pelo protocolo, mudar para 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)
Hispânica	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:

	Vidaza® (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)

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 subcutâneo resultou em uma taxa de resposta (RC + RP) de 13,9%, utilizando critérios similares aos descritos acima. A duração média e mediana da resposta clínica de RP ou melhora, foram estimadas como sendo 810 e 430 dias respectivamente, 80% dos pacientes responsivos ainda estavam em RP ou melhora no momento da finalização do envolvimento no estudo. No estudo de número 3, outro estudo aberto de um braço com 48 pacientes com AREB, AREB-T ou LMA o tratamento com Azacitidina intravenoso resultou em uma taxa de resposta de 18,8%, novamente utilizando critérios similares aos descritos acima.

A duração média e mediana da resposta clínica de RP ou melhora foram estimadas como 389 e 281 dias, respectivamente, 67% dos pacientes responsivos ainda estavam em RP ou melhora no momento da finalização do tratamento. A resposta ocorreu em todos os subtipos de SMD assim como em pacientes com diagnóstico basal adjudicado de LMA em ambos estudos. Os regimes de dosagem de 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 quimioterapia com citarabina e antraciclina). O critério de avaliação primário de eficácia foi a sobrevida geral.

Os grupos recebendo azacitidina e RCC foram comparáveis quanto aos parâmetros basais. A idade mediana dos pacientes foi de 69 anos (variando entre 38-88 anos) 98% eram da raça branca e 70% eram pacientes masculinos. A nível basal 95% dos pacientes se encontravam em um risco mais elevado pela classificação FAB: AREB (58%), AREB-T (34%) e LMMoC (3%).

De acordo com a classificação IPSS, 87% se encontravam em um risco mais elevado

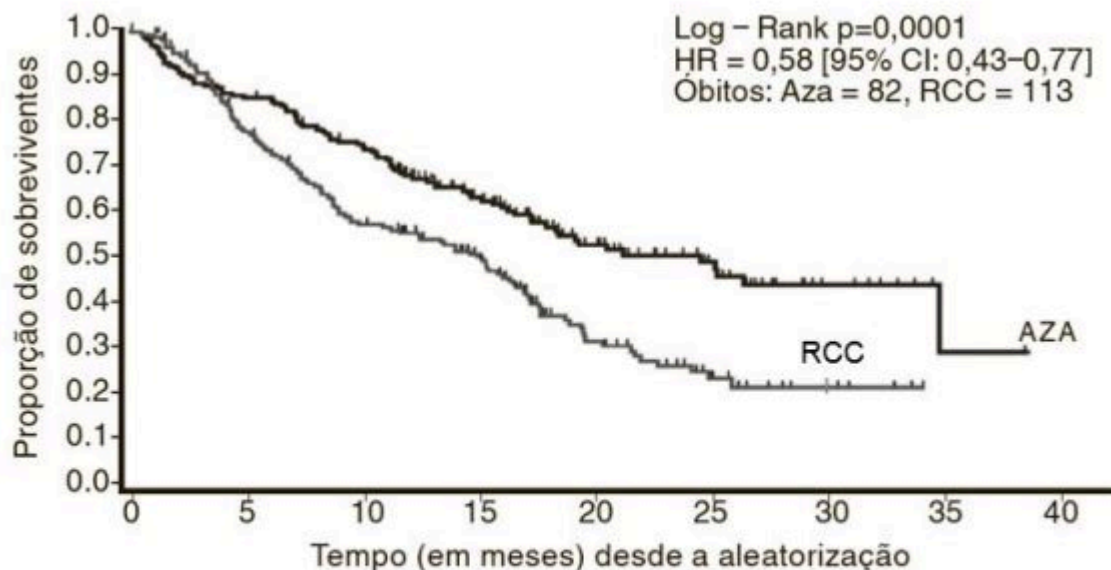
Intermediário-2 (41%), Alto (47%). A nível basal, 32% dos pacientes atendiam aos critérios da OMS para LMA.

A azacitidina foi administrada por via subcutânea a uma dose de 75 mg/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).

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



Número em risco		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

AZA = azacitidina.

RCC = regimes de cuidados convencionais.

IC = intervalo de confiança.

IR = índice de risco.

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

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

Parâmetro de eficácia	Azacitidina MCA (n=179)	Regimes de cuidados convencionais (n=179)
Número e percentual de pacientes que eram dependentes de transfusão a nível basal e que se tornaram independentes de 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.

Características Farmacológicas

Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

Acredita-se que 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 ao 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 à 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.

Como devo armazenar o Winduza?

Os frascos não reconstituídos devem ser armazenados em temperatura ambiente (temperatura entre 15 °C e 30 °C).

Winduza[®] reconstituído com água para injeção para administração subcutânea pode ser armazenado por até 1 hora a 25 °C ou por até 22 horas entre 2 °C e 8 °C. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

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.

Características do medicamento

Winduza[®] é um pó branco ou quase branco livre de impurezas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

Dizeres Legais do Winduza

Registro: 1.5143.0046

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
FTO Unit VII
Andhra Pradesh, Índia.

Importado e Registrado 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

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Venda sob prescrição.

Uso sob prescrição.