

# WINDUZA®

azacitidina 100 mg

## Veja o artigo comentado do ensaio clínico VIALE-A



### DR. ALEXANDRE GUSTAVO APA

CRM-RJ 608281

Médico do Hospital Universitário Antônio Pedro e do Instituto Nacional de Câncer - INCA



**CLIQUE AQUI PARA ACESSAR O ARTIGO NA ÍNTEGRA**

**Acesso e Qualidade azacitidina da Dr Reddy's aprovado pelo FDA.<sup>1</sup>**



**A mesma fábrica que produz para o Brasil produz para o mundo. Nossa qualidade é mundialmente aprovada.<sup>2</sup>**

**Acesse e veja**

**A Dr. Reddy's é a 3ª maior empresa em venda de genéricos oncológicos nos Estados Unidos em valor.<sup>3</sup>**



**nos Estados Unidos, na Austrália e na Colômbia. E líder no mercado brasileiro<sup>5</sup>**

**Aprovado nos seguintes países:**

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

**Referências bibliográficas: 1. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=201537>. 2. Dados internos. 3. IQVIA – abril/2020. 4. IQVIA – julho/2020. 5. IQVIA NRC outubro 2020.**

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

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO**

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

DRL 2015 – Janeiro/2021

**Good Health Can't Wait.**



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



Visite **[www.drreddys.com.br](http://www.drreddys.com.br)** e conheça seu portfólio.



**SAC 0800 87 89 055**  
carebrasil@drreddys.com

**WINDUZA®**  
pó liofilizado para injeção  
azacitidina

**WINDUZA®**  
azacitidina 100 mg



**APRESENTAÇÃO:** pó liofilizado para injeção, em frasco-ampola com 100 mg de azacitidina. **USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** cada frasco-ampola contém 100 mg de azacitidina e 100 mg de manitol como excipiente. **INDICAÇÕES:** WINDUZA® é indicada para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mieloide aguda com 20%-30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). **CONTRAINDICAÇÕES:** WINDUZA® é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (azacitidina ou manitol) e em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** a azacitidina pode causar danos fetais quando administrada em uma mulher grávida. Estudos de embriotoxicidade iniciais em camundongos revelaram uma frequência de 44% de morte embrionária intrauterina (reabsorção aumentada) após injeção IP (intraperitoneal) única de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>) de azacitidina no dia 10 da gestação. Anormalidades no desenvolvimento no cérebro foram detectadas em camundongos recebendo azacitidina no dia 15, ou antes do dia 15, da gestação desta em doses de ~3-12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 4%-16% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>). Em ratos a azacitidina foi claramente embriotóxica quando administrada IP nos dias 4-8 da gestação (pós-implantação) a uma dose de 6 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>, embora o tratamento no período pré-implantação (nos dias 1-3 de gestação) não tenha apresentado nenhum efeito sobre os embriões. A azacitidina causou múltiplas anormalidades fetais em ratos após uma dose IP única de 3 a 12 mg/m<sup>2</sup> (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m<sup>2</sup>) administrada nos dias de gestação 9, 10, 11 ou 12. Nesse estudo, a azacitidina causou morte fetal quando administrada a 3-12 mg/m<sup>2</sup> nos dias 9 e 10 da gestação. As anormalidades fetais incluíam anomalias no SNC (encefalite/encefalocel), anormalidades nos membros (micromelia, pé torto, sindactilia e oligodactilia) e outros (micrognatia, gastroquise, edema e anormalidades nas costelas). Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas utilizando azacitidina. Se essa droga for utilizada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto recebe essa droga, a paciente deve ser avisada sobre o perigo potencial ao feto. Mulheres com potencial de terem crianças devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto recebem o tratamento com WINDUZA®. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. O tratamento com WINDUZA® está associado a neutropenia e à trombocitopenia. Interações sanguíneas complexas devem ser realizadas, conforme necessidade, a fim de monitorar a resposta e a toxicidade, mas, no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo, a dosagem para ciclos subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica. A segurança e eficácia de azacitidina em pacientes com SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas. Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático preexistente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devem ser avaliados quanto a possibilidade de apresentar uma doença hepática progressiva e morte durante o tratamento com azacitidina, especialmente naqueles pacientes com albumina basal <30 g/L. A azacitidina é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada à insuficiência renal e morte, foram raramente relatadas em pacientes tratados com azacitidina intravenosa em combinação com outros agentes quimioterápicos para condição não SMD. Em adição, ocorreu desenvolvimento de acidose tubular renal definida como uma queda em bicarbonato sérico para <20 mEq/L em associação com urina alcalina e hipocalcemia (potássio sérico <3 mEq/L), em 5 pacientes com LMC tratados com azacitidina e etoposídeo. 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. Químico do fígado e creatinina sérica devem ser obtidas antes do início da terapia. **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE:** o potencial mutagênico e clastogênico de azacitidina foi avaliado em sistemas laboratoriais *in vitro*, *Salmonella typhimurium* cepas TA100 e várias cepas de *trpE*, cepas de *Escherichia coli* WP14 Pro, WP3103P, WP3104P e BC103; 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. **USO GERIÁTRICO:** nenhuma diferença relevante na frequência de eventos adversos observada em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com pacientes mais jovens. A azacitidina e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins, e o risco de reações tóxicas a essa droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como pacientes idosos possuem maior probabilidade de terem função renal comprometida, pode ser útil monitorar a função renal. **USO NO SEXO MASCULINO:** não existem dados sobre o efeito da azacitidina na fertilidade. Em animais, os efeitos adversos da azacitidina na fertilidade masculina não são documentados. **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE:** homens devem ser avisados a não terem relações sexuais enquanto recebem tratamento com azacitidina. **GRAVIDEZ – EFEITOS TERATOGENICOS:** GRAVIDEZ CATEGORIA D: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **MÃES EM ALEITAMENTO:** não é conhecido se a azacitidina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial para tumorigenicidade demonstrado para azacitidina em estudos animais e o potencial de reações adversas graves, mulheres tratadas com WINDUZA® não devem amamentar. **USO PEDIÁTRICO:** a segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. **POPULAÇÕES ESPECIAIS:** os efeitos do comprometimento renal ou hepático, sexo, idade ou raça na farmacocinética de azacitidina não foram estabelecidos. **SÍNDROME DE LISE TUMORAL:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tomadas precauções apropriadas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nenhum estudo clínico formal de interações medicamentosas com azacitidina foi conduzido. Um estudo *in vitro* da incubação de azacitidina em frações de fígado humano indicou que azacitidina pode ser metabolizada pelo fígado. Se o metabolismo de azacitidina pode ser afetado por inibidores de enzimas microsossomais conhecidos ou indutores, isso 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 µM a 100 µM. Portanto, efeitos inibitórios ou indutivos clinicamente relevantes sobre o metabolismo de substratos do citocromo P450 são improváveis. **POSOLÓGIA E MODO DE USAR. PREPARAÇÃO DA AZACITIDINA:** a azacitidina é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, cautela deve ser tomada durante a manipulação e preparação de suspensões de azacitidina. Se azacitidina reconstituída entrar em contato com a pele, lave muito bem com água e sabão imediatamente. Se entrar em contato com membranas mucosas, enxágue muito bem com água. O frasco-ampola de azacitidina é para uso único e não contém conservantes. Porções não utilizadas de cada frasco devem ser adequadamente descartadas. **NÃO ARMAZENE** qualquer porção não usada para administração posterior. É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição. **PREPARAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA:** a azacitidina deve ser reconstituída asepticamente com 4 ml de água estéril para injeção. O diluente deve ser injetado lentamente em um 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 em cada dose que requirem mais de um frasco-ampola, a dose deve ser dividida igualmente (ex.: dose de 150 mg = 6 ml; 2 seringas com 3 ml em cada seringa) e injetadas em dois locais separados. Devido à retenção no frasco e na agulha, pode não ser viável remover toda a suspensão do frasco-ampola. O produto pode ser mantido à temperatura ambiente por até um 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 requirem 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 ressuspenso invertendo-se a seringa 2-3 vezes e vigorosamente rolando a seringa entre as palmas da mão por 30 segundos imediatamente antes da administração. A suspensão de azacitidina é administrada subcutaneamente. Doses que requirem 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. **POSOLÓGIA. PRIMEIRO CICLO DE TRATAMENTO:** a dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os pacientes, independentemente dos valores laboratoriais hematológicos basais, é de 75 mg/m<sup>2</sup> por via subcutânea diariamente, durante 7 dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos. **CICLOS SUBSEQUENTES DE TRATAMENTO:** os ciclos podem ser repetidos a cada 4 semanas. A dose pode ser aumentada para 100 mg/m<sup>2</sup> se nenhum efeito benéfico for observado após dois ciclos de tratamento e se nenhuma toxicidade que não seja náusea e vômito ocorrer. É recomendado que os pacientes sejam tratados por um mínimo de 4 a 6 ciclos. Porém, resposta completa ou parcial pode requerer mais que 4 ciclos de tratamento. Os pacientes devem ser monitorados quanto à resposta hematológica e toxicidade renal, e retardar ou reduzir de administração, conforme descrito a seguir, pode ser necessário. **REAÇÕES ADVERSAS. REAÇÕES ADVERSAS DESCRITAS EM OUTRAS SEÇÕES DA BULA:** anemia, neutropenia, trombocitopenia, creatinina sérica elevada, insuficiência renal, acidose tubular renal, hipocalcemia, coma hepático. **REAÇÕES ADVERSAS QUE OCORREM MAIS COMUMENTE (VIA SC):** náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, piroxia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia e equimose. **REAÇÕES ADVERSAS QUE MAIS FREQUENTEMENTE (>2%) RESULTAM EM INTERVENÇÃO CLÍNICA (VIA SC):** descontinuação: leucopenia, trombocitopenia e neutropenia; suspensão da administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, piroxia, pneumonia e neutropenia febril; redução de dose: leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. **REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTEMENTE OBSERVADAS (>5,0% DOS PACIENTES TRATADOS COM AZACITIDINA, ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA; ESTUDOS DE NÚMERO 1 E 2):** anemia, agravamento da anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dores abdominais, constipação, diarreia, sangramento gengival, fizes liquéficas, hemorragia oral, náuseas, estomatite, vômitos, dores torácicas, contusão no local de injeção, eritema no local de injeção, granuloma no local de injeção, dor no local de injeção, mudanças de pigmentação no local de injeção, prurido no local de injeção, reação no local de injeção, edema no local de injeção, letargia, mal-estar, piroxia, nasofaringite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, hemorragia pós-procedimento, anorexia, artralgia, dores nas paredes torácicas, mialgia, vertigem, cefaleia, ansiedade, insônia, dispneia, pele seca, equimose, eritema, erupções cutâneas, nódulo cutâneo, urticária, hematoma, hipotensão e petéquias. **REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTEMENTE OBSERVADAS (>5,0% 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):** anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dores abdominais, constipação, diarreia, náuseas, vômitos, fadiga, contusão no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, enjameamento no local de injeção, dor no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, reação no local de injeção, piroxia, rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, perda de peso, hipocalcemia, letargia, ansiedade, insônia, hematúria, dispneia, dispneia aos esforços, dores faringolaringeas, eritema, petéquias, prurido, erupção cutânea e hipertensão. **EXPERIÊNCIA POS-LANÇAMENTO EM MERCADO:** os seguintes eventos foram relatados no cenário pós-comercialização: infecções e infestações: fascite necrosante; transtornos do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral; distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: doença pulmonar intersticial (DPI); pele e distúrbios do tecido subcutâneo: dermatose neutrofilica aguda febril; piodermia gangrenosa; distúrbios gerais e condições no local de administração: necrose no local de injeção. **SUPERDOSE:** um paciente apresentou diarreia, náuseas e vômitos após receber uma dose IV única de aproximadamente 290 mg/m<sup>2</sup>, quase 4 vezes a dose inicial recomendada. Os eventos foram resolvidos sem sequelas e a dose correta continuou no dia seguinte. No evento de superdosagem o paciente deve ser monitorado com contagens sanguíneas apropriadas e deve receber tratamento de suporte, conforme necessário. Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com azacitidina. **DIZERES LEGAIS:** Reg. M.S. 1.5143.0046. Farmacêutica responsável: Meire H. Fujiwara - CRF SP: 35.146. Fabricado por: Dr. Reddy's Laboratories Ltd., FTO Unit VII, Plot No. P1 to P9 Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District - 530 046, Andhra Pradesh, Índia. Importado por: Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ: 03.978.166/0001-75 - carebrasil@drreddys.com - SAC 0800 8789.055. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA/USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CONTRAINDICAÇÕES:** WINDUZA® É CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO (AZACITIDINA OU MANITOL). A WINDUZA® É TAMBÉM CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS AVANÇADOS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** UM ESTUDO *IN VITRO* DA INCUBAÇÃO DE AZACITIDINA EM FRAÇÕES DE FÍGADO HUMANO INDICOU QUE AZACITIDINA PODE SER METABOLIZADA PELO FÍGADO. SE O METABOLISMO DE AZACITIDINA PODE SER AFETADO POR INIBIDORES DE ENZIMAS MICROSSOMAIS CONHECIDAS OU INDUTORES NÃO FOI ESTUDADO. Informações completas para prescrição exclusivamente para a classe médica mediante solicitação. Esta minibula foi atualizada em 29/01/2021. **WI Mini V04-01/2021. Material destinado exclusivamente para médicos e farmacêuticos.**