

Artigo Comentado

ASH 2020

Estudo Viale A



**DR. ALEXANDRE
GUSTAVO APA,
MSC, MD**

CRM 608.281-RJ

Instituto Nacional de Câncer – INCA
Hospital Universitário
Antônio Pedro – HUAP
Médico hematologista do Américas
Centro de Oncologia Integrado

Artigo Comentado

WINDUZA[®]
azacitidina 100 mg



Dr.Reddy's

Artigo Comentado

ASH 2020

Estudo Viale A

Dr Alexandre Gustavo
Apa, MSc, MD

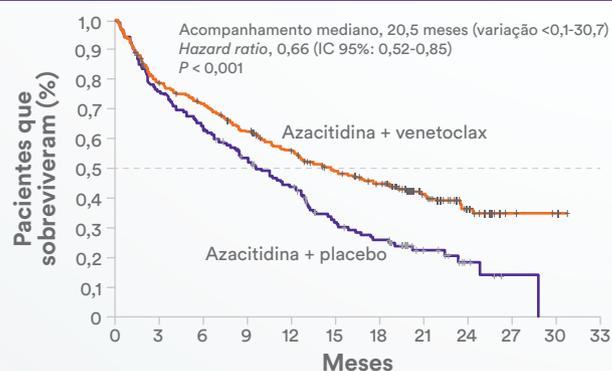
CRM 608.281-RJ

Instituto Nacional de Câncer – INCA
Hospital Universitário Antônio Pedro – HUAP
Médico hematologista do Américas Centro
de Oncologia Integrado

O estudo Viale A, recentemente publicado na revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) é um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego¹. O desfecho primário foi a avaliação da sobrevida global dos pacientes com idade acima de 18 anos com leucemia mieloide aguda (LMA) ineligíveis para o tratamento intensivo de indução para a LMA e tratados com a combinação de medicamentos: venetoclax por via oral por 28 dias e 5-azacitidina em dose de 75 m/m² por via subcutânea (SC) por 7 dias consecutivos (D1-D7), sendo esse o braço de terapia de interesse principal do estudo. Os resultados da sobrevida global dos pacientes tratados nesse braço do estudo foram comparados com os resultados da sobrevida global dos pacientes tratados no braço de controle do estudo: placebo via oral por 28 dias consecutivos associado a 5-azacitidina 75 m/m² SC por 7 dias consecutivos (D1-D7). Um dos principais desfechos secundários avaliados foi a taxa de resposta completa composta em ambos os braços do estudo¹. A taxa de resposta completa composta foi superior no grupo de pacientes tratados com a combinação de venetoclax e 5-azacitidina em comparação ao grupo de pacientes que recebeu placebo e 5-azacitidina em todos os subgrupos de risco genético da LMA². Já a sobrevida global de todos os pacientes do estudo mostrou sobrevida global significativamente superior do grupo de pacientes tratados com venetoclax e 5-azacitidina em relação ao grupo que recebeu placebo associado a 5-azacitidina, com *hazard ratio* de 0,66, IC [0,52- 0,85], *p* < 0,001.

Quando analisamos a sobrevida global por subgrupos, notamos também aumento da sobrevida global em todos subgrupos a favor do braço de terapia com venetoclax e 5-azacitidina, embora essa diferença de sobrevida seja mais evidente nos subgrupos genéticos com mutação do IDH 1 e ou IDH 2, de risco citogenético intermediário, no subgrupo de pacientes com idade igual ou superior a 75 anos, no subgrupo de pacientes com 30% ou mais de blastos na medula óssea e em ambos os grupos de pacientes com LMA de novo e com LMA secundária, conforme demonstrado no gráfico de floresta abaixo¹.

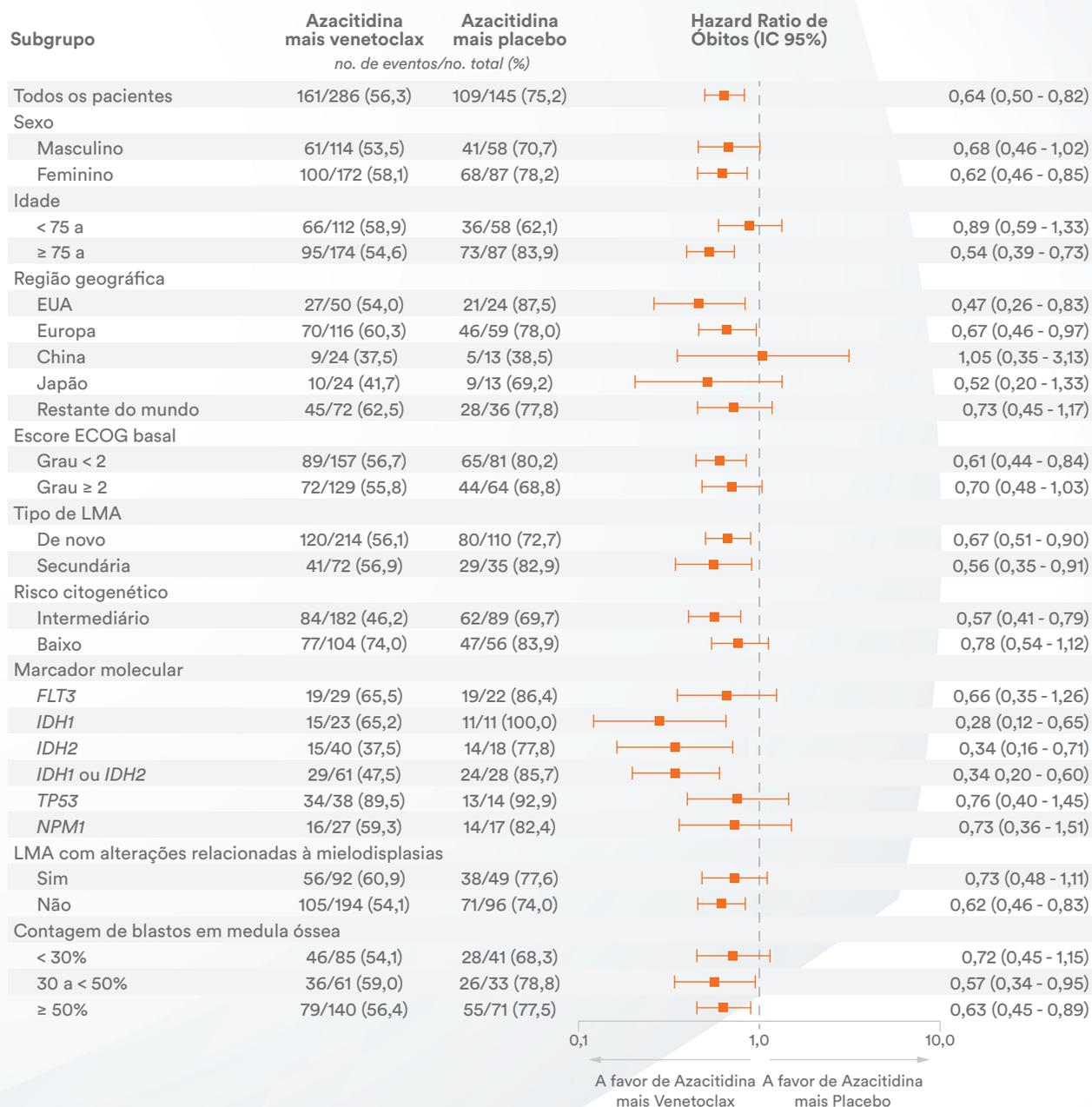
Figura 1 - Sobrevida Global - Viale A.



Nº. sob risco:

Azacitidina + venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidina + placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

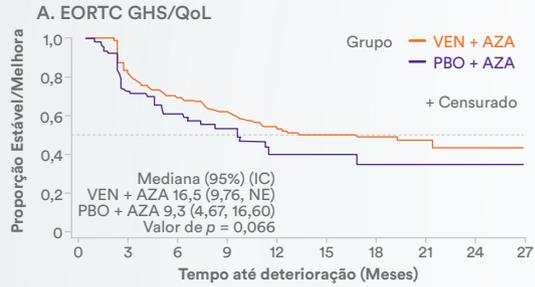
Figura 2 - Sobrevida global (forest plot).



Nesse evento da *American Society of Hematology* (ASH) de 2020, uma nova avaliação importante e com resultados satisfatórios a favor do braço de terapia com venetoclax e 5-azacitidina em relação ao braço de terapia controle foi a detecção da melhora da qualidade de vida dos pacientes, *health-related quality of life* (HRQoL)³. As avaliações da HRQoL foram feitas sempre no primeiro dia de terapia e no dia 28 após o início de cada ciclo de terapia e foram mensurados pelos questionários: EORTC QLC-C30, EQ-5D5L e pelo questionário de aferição de fadiga *PROMIS Cancer Fatigue Short Form 7ª*. Essa avaliação foi mensurada através da mensuração do tempo para deterioração da qualidade de vida desses pacientes (TTD). A avaliação da HRQoL dos pacientes tratados no estudo Viale A com venetoclax e 5-azacitidina mostrou significativo retardo para a deterioração da qualidade de vida em relação aos pacientes tratados com o braço controle, além de tendência a retardo da fadiga desses pacientes quando comparados com o braço de controle do estudo, conforme demonstrado nas figuras abaixo³.

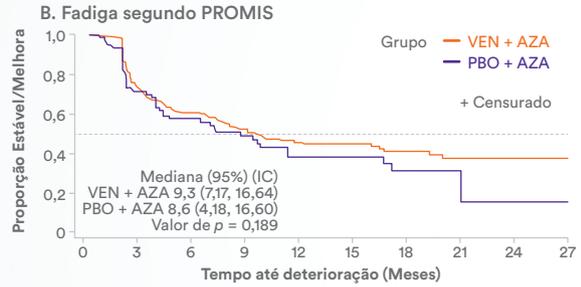
Figura 3 - TTD.

Tempo até Deterioração, VEN+AZA vs. PBO+AZA



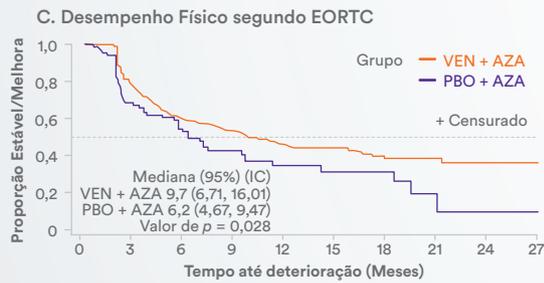
Nº. sob risco:

VEN +AZA	262	141	113	83	55	44	32	14	5	0
PBO +AZA	130	56	35	24	10	9	6	2	1	0



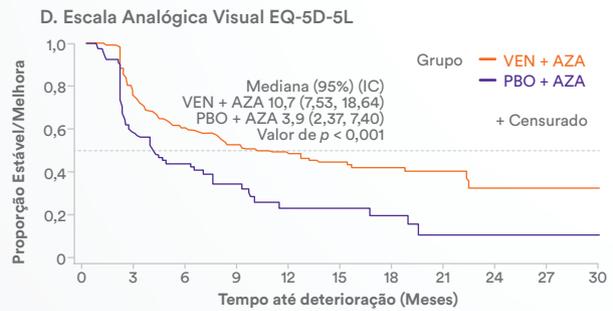
Nº. sob risco:

VEN +AZA	264	131	102	70	49	39	29	16	4	0
PBO +AZA	132	56	35	26	15	12	9	3	1	0



Nº. sob risco:

VEN +AZA	262	137	101	77	51	43	31	16	4	0
PBO +AZA	130	52	33	24	12	9	7	1	1	0

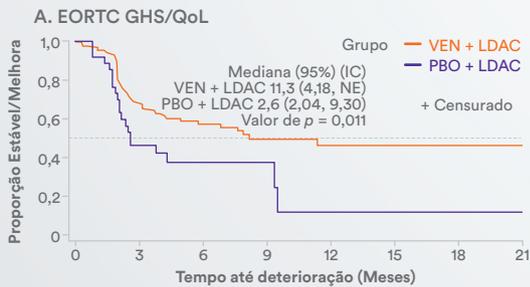


Nº. sob risco:

VEN +AZA	260	131	100	72	52	40	29	14	5	1	0
PBO +AZA	130	44	29	18	8	7	6	1	1	1	0

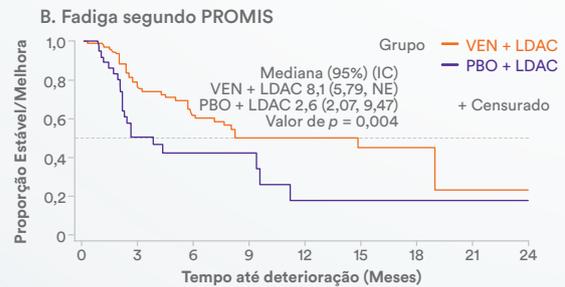
O tempo até deterioração segundo limites para EORTC-QLQ-C30, escala analógica visual EQ-5D-5L, Fadiga segundo PROMIS são > 10, 7 ou 5 pontos, respectivamente. As análises de tempo até deterioração foram realizadas para todos os pacientes com dados completos em medidas PRO > 1 a partir do valor basal até a análise em questão.

Tempo até Deterioração, VEN+LDAC vs. PBO+LDAC



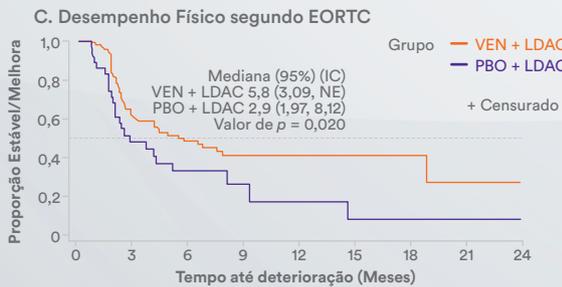
Nº. sob risco:

VEN + LDAC	127	56	38	33	15	9	2	0
PBO + LDAC	59	12	5	4	1	1	1	0



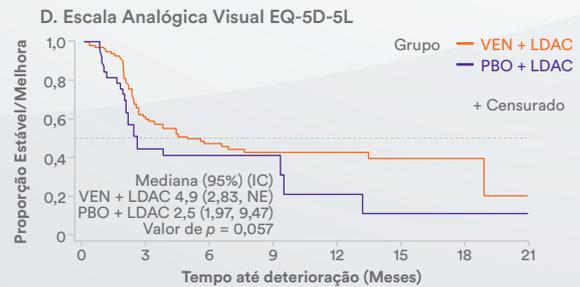
Nº. sob risco:

VEN + LDAC	127	58	37	21	13	7	3	1	0
PBO + LDAC	60	13	8	6	2	1	1	1	0



Nº. sob risco:

VEN + LDAC	127	48	33	19	15	11	4	1	0
PBO + LDAC	59	14	7	4	2	1	1	1	0



Nº. sob risco:

VEN + LDAC	127	49	34	21	15	10	4	0
PBO + LDAC	59	13	7	5	2	1	1	0

O tempo até deterioração segundo limites para EORTC-QLQ-C30, escala analógica visual EQ-5D-5L, Fadiga segundo PROMIS são > 10, 7 ou 5 pontos, respectivamente.

Tabela 1 - Modelos de Risco de Cox Proporcionais: tempo até deterioração em saúde como um todo/QoL, função física, e fadiga, Viale-A e Viale-C.

Medida PRO	Viale-A			Viale-C		
	VEN+AZA (n = 286)	POB+AZA (n = 145)	HR (95% CI)	VEN+LDAC (n = 143)	POB+LDAC (n = 68)	HR (95% CI)
EORTC-QLQ-C30	16,5	9,3	0,81	11,3	2,6	0,37
GHS/QoL	(9,76, NE)	(4,67, 16,60)	(0,553, 1,183)	(4,18, NE)	(2,04, 9,30)	(0,209, 0,640)**
EORTC-QLQ-C30 PF	9,7	6,2	0,63	5,8	2,9	0,43
	(6,71, 16,01)	(4,67, 9,47)	(0,446, 0,882)*	(3,09, NE)	(1,97, 8,12)	(0,258, 0,718)*
Fadiga segundo PROMIS	9,3	8,6	0,72	8,1	2,6	0,37
	(7,17, 16,64)	(4,18, 16,60)	(0,509, 1,011)	(5,79, NE)	(2,07, 9,47)	(0,209, 0,647)**
Escala analógica visual	10,7	3,9	0,55	4,9	2,5	0,49
EQ-5D-5L	(7,53, 18,64)	(2,37, 7,40)	(0,394, 0,768)*	(2,83, NE)	(1,97, 9,47)	(0,293, 0,810)*

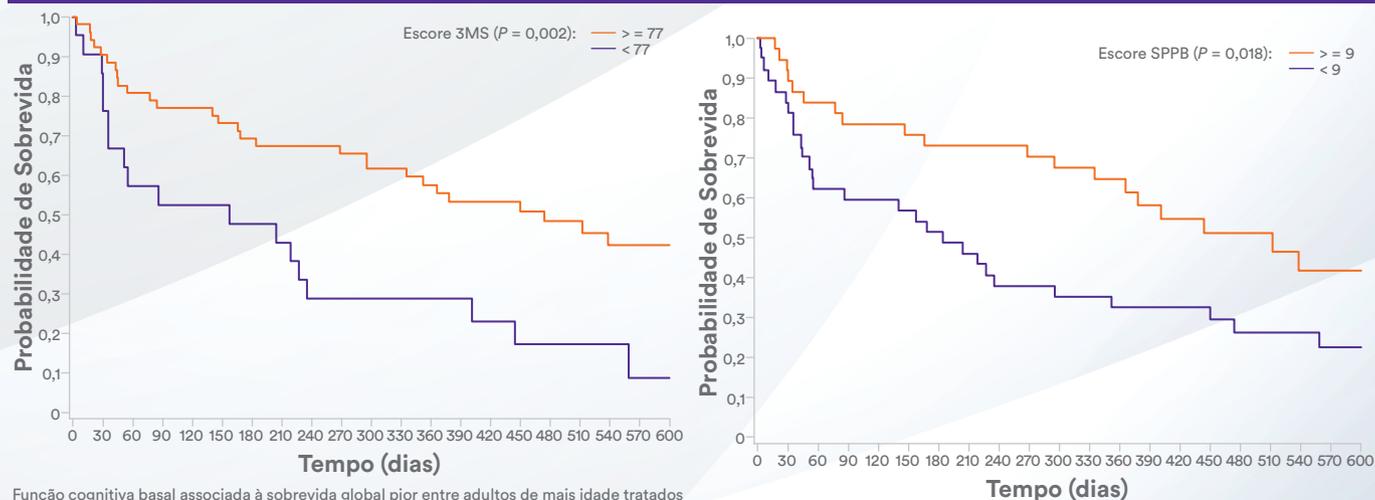
*P < 0,01. **P < 0,001.

AZA, azacitidina; IC, intervalo de confiança; EORTC-QLQ-C30, questionário de qualidade de vida segundo *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-5L, EuroQoL 5-Critérios 5-Níveis; GHS. *Status* de saúde como um todo; HR, *hazard ratio*; LDAC, citarabina em baixa dose; NE, não estimável; PBO, plaebio; PF, função física; PRO, resultado relatado pelo paciente; PROMIS, Sistema de Informação de Medida de Resultados Relatados pelo Paciente; QoL, qualidade de vida; VEM, venetoclax.

Os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo Viale A eram: ter idade maior ou igual a 18 anos e ser considerado inelegível para tratamento intensivo da LMA¹. Nesse contexto, a correta definição da inelegibilidade dos pacientes para o tratamento quimioterápico para LMA é de suma importância, o que foi também discutido nesse ASH⁴⁻⁶. O *Geriatric Assessment*, a avaliação da velocidade de marcha e de força de preensão manual e os critérios de Ferrara para definição de inelegibilidade para o tratamento intensivo são as principais referências normalmente utilizadas para tal finalidade⁴⁻⁶. As curvas de sobrevida relacionadas ao *Geriatric Assessment* e a avaliação da velocidade de marcha dos pacientes com LMA, assim como os critérios de inelegibilidade de Ferrara, estão representados pelas figuras abaixo.

Outro ponto importante abordado no ASH pela Dra Wang foi o manejo das toxicidades inerentes à terapia combinada com 5-azacitidina e venetoclax⁷. O manejo das toxicidades depende não somente de sua gravidade, mas também da avaliação de resposta após o primeiro ciclo de tratamento. A síndrome de lise tumoral ocorreu em 1% dos pacientes tratados no estudo Viale A e recomenda-se que o primeiro ciclo seja iniciado com a paciente internado, com a devida hidratação venosa, uso de alopurinol e citoredução com hidroxíureia caso a contagem leucocitária seja superior a 25.000 leucócitos por mm³. Além disso, recomenda-se o esca-

Figura 4 - Geriatric Assessment⁵.



Função cognitiva basal associada à sobrevida global pior entre adultos de mais idade tratados para LMA (N= 73). A sobrevida mediana diferiu-se com teste *log-rank*.

lonamento da dose do venetoclax: dose inicial de 100 mg no primeiro dia, 200 mg no segundo dia e 400 mg a partir do terceiro dia até o vigésimo oitavo dia⁷. A principal toxicidade associada à terapia conjugada é a toxicidade hematológica, sendo que neutropenia febril se fez presente em 30% dos pacientes tratados com a associação de venetoclax e 5-azacitidina⁷. Por isso, é recomendado que seja feita uma tomografia de tórax inicialmente para servir de base para futuras decisões terapêuticas de possíveis doenças infecciosas associadas à terapia, monitorização das contagens celulares através de hemogramas seriados e monitorização das funções hepática e renal três vezes por semana⁷. A profilaxia antibiótica com fluoroquinolona oral deve ser considerada especialmente para pacientes cujo seguimento será feito em ambulatório, e o mesmo pode ser considerado de uma forma mais individualizada para profilaxia antifúngica com azóis, devido à importante interação medicamentosa existente entre os azóis e o venetoclax. Caso se opte por profilaxia antifúngica com azóis, considerar a redução de dose do venetoclax para 70-100 mg por dia em caso de uso concomitante de voriconazol ou posaconazol e 200 mg no caso de uso de isavuconazol⁷. A avaliação da medula óssea no dia 21 do primeiro ciclo de tratamento é decisiva para definição das condutas que serão seguidas a respeito das

toxicidades apresentadas, especialmente a hematológica⁷. Caso a medula óssea se apresente com menos de 10% de celularidade e com menos de 5% de blastos, a terapia deverá ser interrompida até a recuperação medular (contagem de neutrófilos $\geq 500 \text{ mm}^3$ e contagem de plaquetas $\geq 50.000 \text{ mm}^3$) ou até por 14 dias para se iniciar um novo ciclo. O uso de G-CSF deve ser fortemente considerado nesse ínterim⁷. Deve-se considerar, neste contexto, a redução do número de dias de administração do venetoclax (7 a 21 dias) ou a redução da dose da 5-azacitidina em 33-50%, no ciclo 2 de tratamento⁷. Caso a medula óssea realizada no dia 21 do tratamento mostre celularidade maior que 10% e contagem de blastos maior que 5%, a terapia não deve ser interrompida e o segundo ciclo de terapia deve ser iniciado sem redução de dose a partir do dia 29 da terapia. Uma nova avaliação medular deve ser realizada novamen-

Figura 5 - Curva de sobrevida de acordo com a velocidade de marcha⁶.

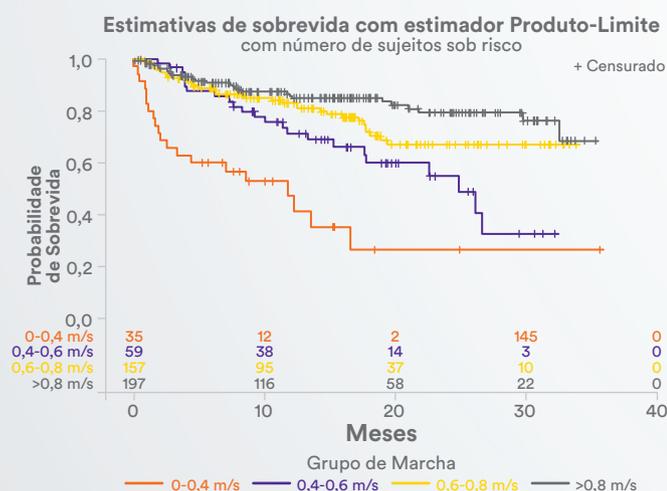


Tabela 2 - Critérios de Operação para definir inegibilidade para quimioterapia intensiva para LMA.

- 1 Idade acima de 75 anos
- 2 Falha cardíaca congestiva ou cardiopatia documentada com EF < 50%
- 3 Doença pulmonar documentada com DLCO < 65% ou FEV1 < 65% ou dispneia em repouso ou com necessidade de oxigênio, ou qualquer neoplasma pleural ou neoplasma de pulmão não controlado
- 4 Em diálise ou idade acima de 60 anos ou carcinoma renal não controlado
- 5 Cirrose hepática Child B ou C, ou doença hepática documentada com elevação acentuada de transaminases (> 3 vezes os limites normais) e idade acima de 60 anos, ou carcinoma em via biliar ou carcinoma hepático não controlado ou hepatite viral aguda
- 6 Infecção ativa resistente à terapia anti-infecciosa
- 7 Doença mental atual com necessidade de hospitalização psiquiátrica, institucionalização ou manejo ambulatorial intensivo, ou status cognitivo atual que gera dependência (conforme confirmação de especialista) não controlada pelo cuidador
- 8 *Performance status* segundo ECOG > 3 não relacionado à leucemia
- 9 Qualquer outra comorbidades que o médico considere incompatível com quimioterapia intensiva convencional

Abreviaturas: DLCO, capacidade difusa de pulmões ao monóxido de carbono, ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*, EF, fração de ejeção, FEV1, volume expiratório forçado em 1 segundo, LMA, leucemia mieloide aguda.

te entre os dias 21 e 28 do ciclo 2 de terapia e, caso a medula óssea demonstre persistência de mais de 5% de blastos em medula óssea com mais de 10% de celularidade, deve-se considerar a interrupção da terapia e a troca por outro esquema de tratamento alternativo, visto que a média de tempo para se alcançar resposta satisfatória à terapia foi menor que 2 meses no estudo Viale A¹⁷. Após o segundo ciclo, aqueles pacientes que obtiveram resposta satisfatória ao tratamento deveram continuar a terapia até a perda de resposta ou toxicidade inaceitável, sendo que em caso de citopenias persistentes, na ausência de evidências da doença (LMA) na medula óssea, deve-se adotar uma das possíveis condutas: diminuição do número de dias do venetoclax para 21 dias, 14 dias ou 7 dias em ciclos sucessivos em caso de persistência da toxicidade ou redução da dose da 5-azacitidina em 33%-50% ou atraso para início do próximo ciclo em uma semana⁷. Já ao se considerar a toxicidade não hematológica, a terapia com a associação do venetoclax e 5-azacitidina, em caso de toxicidade renal ou hepática leve a moderada, deve-se dar continuidade à terapia. Caso a toxicidade hepática seja grave (escore de Child-Pugh para cirrose), a dose do venetoclax deverá ser reduzida em 50%⁷.

REFERÊNCIAS

1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* [Internet]. 12 de agosto de 2020 [citado 3 de janeiro de 2021]; Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2012971>.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* [Internet]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25214>.
3. Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et al. Delays in Time to Deterioration of Health-Related Quality of Life Were Observed in Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Venetoclax in Combination with Azacitidine or in Combination with Low-Dose Cytarabine. *Blood* [Internet]. 2020;136(Supplement 1):33-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-133912>.
4. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfitnes to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* [Internet]. 2013;27(5):997-9. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/leu2012303>.
5. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* [Internet]. 2013;121(21):4287-94. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/121/21/4287/31319/Geriatric-assessment-predicts-survival-for-older>.
6. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood* [Internet]. 2019;134(4):374-82. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/134/4/374/260685/Gait-speed-grip-strength-and-clinical-outcomes-in>.
7. Wang ES, Baron J. Management of toxicities associated with targeted therapies for acute myeloid leukemia: when to push through and when to stop. *Hematology* [Internet]. 2020;(1):57-66. Disponível em: <https://ashpublications.org/hematology/article/2020/1/57/474303/Management-of-toxicities-associated-with-targeted>.

Projeto editorial, produção gráfica e copyrights:



Rua das Roseiras, 464
CEP 03144-090 - São Paulo-SP
Tel/Fax: (11) 2341-8045
E-mail: contato@alamtec.com.br | www.alamtec.com.br

© 2021 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda. | Todos os direitos reservados. Versão Brasileira

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Este conteúdo é oferecido pela Dr. Reddy's como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na Circular aos Médicos (bula). Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos emitida pelo fabricante.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

WINDUZA®

pó liofilizado para injeção azacitidina

APRESENTAÇÃO: pó liofilizado para injeção, em frasco-ampola com 100 mg de **azacitidina**. **USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** cada frasco-ampola contém 100 mg de **azacitidina** e 100 mg de manitol como excipiente. **INDICAÇÕES:** WINDUZA® é indicada para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mieloide aguda com 20%-30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). **CONTRAINDICAÇÕES:** 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 (intrapertoneal) única de 6 mg/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) de **azacitidina** no dia 10 da gestação. Anormalidades no desenvolvimento no cérebro foram detectadas em camundongos recebendo **azacitidina** no dia 15, ou antes do dia 15, da gestação desta em doses de ~3-12 mg/m² (aproximadamente 4%-16% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²). Em ratos a **azacitidina** foi claramente embriotóxica quando administrada IP nos dias 4-8 da gestação (pós-implantação) a uma dose de 6 mg/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m², embora o tratamento no período pré-implantação (nos dias 1-3 de gestação) não tenha apresentado nenhum efeito adverso nos embriões. A **azacitidina** causou múltiplas anormalidades fetais em ratos após uma dose IP única de 3 a 12 mg/m² (aproximadamente 8% da dose diária humana recomendada com base em mg/m²) administrada nos dias de gestação 9, 10, 11 ou 12. Nesse estudo, a **azacitidina** causou morte fetal quando administrada a 3-12 mg/m² nos dias 9 e 10 da gestação. As anormalidades fetais incluíram anomalias no SNC (exencefalia/encefalocoele), anormalidades nos membros (micromelia, pé torto, sindactilia e oligodactilia) e outros (micrognatia, gastroscye, edema e anormalidades nas costelas). Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas utilizando **azacitidina**. Se essa droga for utilizada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto recebe essa droga, a paciente deve ser avisada sobre o perigo potencial ao feto. Mulheres com potencial de terem crianças devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto receberem o tratamento com WINDUZA®. **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 à neutropenia e à trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade, a fim de monitorar a resposta e a toxicidade, mas, no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo, a dosagem para ciclos subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica. A segurança e eficácia de **azacitidina** em pacientes com SMD e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas. Como a **azacitidina** é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático preexistente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando coma hepático progressivo e morte durante tratamento com **azacitidina**, especialmente naqueles pacientes com albumina basal <30 g/L. A **azacitidina** é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados. Anormalidades renais, variando de creatinina sérica elevada à insuficiência renal e morte, foram raramente relatadas em pacientes tratados com **azacitidina** intravenosa em combinação com outros agentes quimioterápicos para condição não SMD. Em adição, ocorreu desenvolvimento de acidose tubular renal definida como uma queda em bicarbonato sérico para <20 mEq/L em associação com urina alcalina e hipocalcemia (potássio sérico <3 mEq/L), em 5 pacientes com LMC tratados com **azacitidina** e 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. Química do fígado e creatinina sérica devem ser obtidas antes do início da terapia. **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE, COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE:** 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. **USO GERIÁTRICO:** nenhuma diferença na eficácia foi observada entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens. Em adição, não houve nenhuma diferença relevante na frequência de eventos adversos observada em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com pacientes mais jovens. A **azacitidina** e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins, e o risco de reações tóxicas a essa droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como pacientes idosos possuem maior probabilidade de terem função renal comprometida, pode ser útil monitorar a função renal. **USO NO SEXO MASCULINO:** não existem dados sobre o efeito da **azacitidina** na fertilidade. Em animais, os efeitos adversos da **azacitidina** na fertilidade masculina têm sido documentados. **CARCINOGENESE, MUTAGÊNESE E COMPROMETIMENTO DA FERTILIDADE:** homens devem ser avisados a não fecundarem mulheres enquanto receberem tratamento com **azacitidina**. **GRAVIDEZ – EFEITOS TERATOGÊNICOS:** GRAVIDEZ CATEGORIA D: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. **MÃES EM ALEITAMENTO:** não é conhecido se a **azacitidina** ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial para tumorigenicidade demonstrado para **azacitidina** em estudos animais e o potencial de reações adversas graves, mulheres tratadas com WINDUZA® não devem amamentar. **USO PEDIÁTRICO:** a segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. **POPULAÇÕES ESPECIAIS:** os efeitos do comprometimento renal ou hepático, sexo, idade ou raça na farmacocinética de **azacitidina** não foram estabelecidos. **SÍNDROME DE LISE TUMORAL:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tomadas precauções apropriadas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nenhum estudo clínico formal de interações medicamentosas com **azacitidina** foi conduzido. Um estudo *in vitro* da incubação de **azacitidina** em frações de fígado humano indicou que **azacitidina** pode ser metabolizada pelo fígado. Se o metabolismo de **azacitidina** pode ser afetado por inibidores de enzimas microsossomais conhecidas ou indutores, isso não foi estudado. Estudos *in vitro* com culturas de hepatócitos humanos indicam que a **azacitidina** a concentrações de 1,0 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. **POSOLOGIA E MODO DE USAR. PREPARAÇÃO DA AZACITIDINA:** a **azacitidina** é uma droga citotóxica e, assim como outros compostos potencialmente tóxicos, cautela deve ser tomada durante a manipulação e preparação de suspensões de **azacitidina**. Se **azacitidina** reconstituída entrar em contato com a pele, lave muito bem com água e sabão imediatamente. Se entrar em contato com membranas mucosas, enxágue muito bem com água. O frasco-ampola de **azacitidina** é para uso único e não contém conservantes. Porções não utilizadas de cada frasco devem ser adequadamente descartadas. NÃO ARMAZENE qualquer porção não usada para administração posterior. É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição. **PREPARAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA:** a **azacitidina** deve ser reconstituída asépticamente 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 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 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 ressuspenso invertendo-se a seringa 2-3 vezes e vigorosamente rolando a seringa entre as palmas da mão por 30 segundos imediatamente antes da administração. A suspensão de **azacitidina** é administrada subcutaneamente. Doses que requeiram mais de 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. **POSOLOGIA. PRIMEIRO CICLO DE TRATAMENTO:** a dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os pacientes, independentemente dos valores laboratoriais hematológicos basais, é de 75 mg/m² por via subcutânea diariamente, durante 7 dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos. **CICLOS SUBSEQUENTES DE TRATAMENTO:** os ciclos podem ser repetidos a cada 4 semanas. A dose pode ser aumentada para 100 mg/m² se nenhum efeito benéfico for observado após 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 retardo ou redução 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% EM TODOS OS PACIENTES TRATADOS COM AZACITIDINA, ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA; ESTUDOS DE NÚMERO 1 E 2):** anemia, agravamento da anemia, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, dores abdominais, constipação, diarreia, sangramento gengival, fezes liquefeitas, hemorragia oral, náuseas, estomatite, vômitos, dores torácicas, contusão no local da injeção, eritema no local da injeção, granuloma no local da injeção, dor no local da injeção, mudanças de pigmentação no local da injeção, prurido no local da injeção, reação no local da injeção, edema no local da injeção, letargia, mal-estar, piroxia, nasofaringite, pneumonia, infecção do trato respiratório superior, hemorragia pós-procedimento, anorexia, artralgia, dores nas paredes torácicas, mialgia, vertigem, cefaleia, ansiedade, insônia, dispnéia, 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, dispnéia, náuseas, vômitos, fadiga, contusão no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, enrijecimento no local da injeção, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, piroxia, rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, perda de peso, hipocalcemia, letargia, ansiedade, insônia, hematúria, dispnéia, dispnéia aos esforços, dores faringolaringeas, eritema, petéquias, prurido, erupção cutânea e hipertensão. **EXPERIÊNCIA PÓS-LANÇAMENTO EM MERCADO:** os seguintes eventos foram relatados no cenário pós-comercialização: infecções e infestações: fascite necrosante; transtornos do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral; distúrbios respiratórios, torácicos e do sistema: doença pulmonar intersticial (DPI); pele e distúrb-

bios do tecido subcutâneo: dermatose neutrofílica aguda febril; pioderma gangrenosa; distúrbios gerais e condições no local da administração: necrose no local da injeção. **SUPERDOSE:** um paciente apresentou diarreia, náusea e vômitos após receber uma dose IV única de aproximadamente 290 mg/m², quase 4 vezes a dose inicial recomendada. Os eventos foram resolvidos sem sequelas e a dose correta continuou no dia seguinte. No evento de superdosagem o paciente deve ser monitorado com contagens sanguíneas apropriadas e deve receber tratamento de suporte, conforme necessário. Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com **azacitidina**. **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 Luis - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ: 03.978.166/0001-75 - carebrasil@drreddys.com - SAC 0800 87 89 055. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA/USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

CONTRAINDICAÇÕES: A **WINDUZA**® É CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO (**AZACITIDINA** OU MANITOL). A **WINDUZA**® É TAMBÉM CONTRAINDICADA EM PACIENTES COM TUMORES HEPÁTICOS MALIGNOS AVANÇADOS. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** UM ESTUDO *IN VITRO* DA INCUBAÇÃO DE **AZACITIDINA** EM FRAÇÕES DE FÍGADO HUMANO INDICOU QUE **AZACITIDINA** PODE SER METABOLIZADA PELO FÍGADO. SE O METABOLISMO DE **AZACITIDINA** PODE SER AFETADO POR INIBIDORES DE ENZIMAS MICROSSOMAS CONHECIDAS OU INDUTORES NÃO FOI ESTUDADO.

Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação.

Esta minibula foi atualizada em 29/01/2021.

WI mini V04-01/2021. Material destinado exclusivamente para médicos e farmacêuticos.

Good
Health
Can't
Wait.

WINDUZA[®]

azacitidina 100 mg



Acesso e
Qualidade
azacitidina da
Dr Reddy's
aprovado
pelo FDA.¹



Acesse
e veja

WINDUZA[®]
azacitidina 100 mg

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

Aprovado nos seguintes países:

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



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



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

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



Austrália



Estados
Unidos



Outros
países



Brasil

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

Material destinado 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 porque

Good Health
Can't Wait.

DRL 2194 – Dezembro/2020

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

Dr.Reddy's



www.drreddys.com.br



SAC 0800 87 89 055
carebrasil@drreddys.com