

Decitabina e venetoclax no tratamento da leucemia mieloide aguda: um novo momento, uma nova esperança



CASO CLÍNICO

**Dr. Ronald Feitosa
Pinheiro, MD, PhD**
CRM: 7558-CE

Pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Coordenador do Laboratório de Citogenômica do Câncer. Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Winduza®
azacitidina 100 mg



Dr.Reddy's

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 bula. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da bula completa 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.

Decitabina e venetoclax no tratamento da leucemia mieloide aguda: um novo momento, uma nova esperança

Dr. Ronald Feitosa Pinheiro, MD, PhD
CRM 7558-CE

Pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Coordenador do Laboratório de Citogenômica do Câncer. Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Pós-doutorado na Columbia University de Nova York. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina /Unifesp-EPM. Médico com Residência Médica em Clínica Médica e Hematologia na Universidade Federal de São Paulo/Unifesp-EPM. Especialista em Análises Clínicas pela Academia de Ciência e Tecnologia.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 77 anos de idade, pardo, natural e procedente de Fortaleza/CE, casado, funcionário de empresa petrolífera, procurou médico com queixa de dispneia. Relatava que havia aproximadamente 2 meses passou a apresentar cansaço fácil, tipo fôlego curto para realizar suas atividades cotidianas, como caminhadas de 3 km. Passadas semanas, notou piora do quadro, passando a apresentar dispneia e taquicardia aos pequenos esforços, tipo caminhar ao redor de casa. De antecedentes, relatava que trabalhou por 20 anos embarcado em plataforma de empresa petrolífera (manipulava querosene para manutenção de maquinário). Também relatava ter doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e diabetes *mellitus* há 6 anos. Os exames iniciais apresentaram anemia e blastos com Auer no sangue periférico. Foram então solicitados os exames de mielograma, cariótipo, citometria de fluxo e pesquisa das mutações *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* e *RUNX-1*, *TP53*.

Exames Laboratoriais: hemoglobina (Hb) = 6,6 g/dl, volume corpuscular médio (VCM) = 100 fL, hemoglobina corpuscular média (HCM) = 30 pg, leucócitos = 3.200/mm³ (blastos com Auer = 800/mm³), plaquetas = 62.000/mm³. Achados positivos do mielograma: displasia eritroide em 50% das células da linhagem eritroide, 50% da linhagem granulocítica, 30% da linhagem mega, células imaturas (blastos) = 33%.

Imunofenotipagem: CD34+, CD13+, CD33+.

Cariótipo por banda-G: cariótipo complexo com add1, +8 e +12 em 20 metáfases (adicional no cromossomo 1, trissomia do 8, trissomia do 12).

Figura 1: Sequenciamento das mutações por NGS: não foram detectadas mutações



DISCUSSÃO

Trata-se do caso de um paciente com leucemia mieloide aguda (LMA) com displasia multilinhagem em idoso com cariótipo complexo e duas importantes comorbidades: DPOC e diabetes *mellitus*. Diante das comorbidades e da idade, foi completamente descartada a terapêutica como quimioterapia clássica com 3+7 (daunorrubicina + citarabina [ara-C]) por esse tipo de tratamento ser associado à elevada mortalidade durante a indução quimioterápica¹.

Duas possibilidades de tratamento foram aventadas: terapia hipometilante (decitabina ou azacitidina) ou terapia hipometilante com inibidor de BCL-2.

O uso de hipometilantes para LMA quebrou paradigmas, principalmente pela possibilidade de manter a doença estável com melhora das citopenias e com capacidade de prolongar sobrevida mesmo sem induzir o famoso critério de remissão completa². Diante de um caso possivelmente evoluído de síndrome mielodisplásica (SMD) com cariótipo complexo, uma das opções seria o uso de decitabina na dose de 20 mg/m² ao dia por 5 dias.

A decitabina foi inicialmente sintetizada por Pliml J e Sorm F em 1964 e desde lá sofreu algumas modificações que facilitaram sua aplicação em humanos, porém, foi apenas em meados dos anos 80 que foi produzida em maior escala e utilizada de forma terapêutica³. Acredita-se que há dois mecanismos de ação antineoplásica da decitabina: 1) citotoxicidade direta levando à morte celular; 2) desmetilação que ativa genes de diferenciação celular outrora silenciados. As propriedades antileucêmicas da decitabina foram inicialmente relatadas pelo mesmo Sorm F, agora em parceria com Vesely J, no ano de 1968, em que demonstraram os efeitos de 5-aza-2'-deoxicitidina nos tecidos hematopoéticos de modelos murinos AKR³. Naquele mesmo momento, uma série de relatos também demonstravam efeitos da decitabina, com importante ação de hipometilação do DNA, sendo esse efeito relatado com 1/10 da concentração de azacitidina³.

Há atualmente dois estudos randomizados com significativo número de pacientes com o objetivo de comparar os hipometilantes com tratamentos paliativos e/ou citarabina em baixas doses como escolha do médico^{1,2}. Fora dos estudos clínicos, os registros nacionais de uso compassivo também corroboram que os hipometilantes decitabina e azacitidina podem prolongar a sobrevida de pacientes com LMA em comparação com citarabina em baixas doses em algumas situações específicas.

A decitabina é utilizada nos EUA e na Europa com autorização de suas agências reguladoras para pacientes com mais de 20% de blastos que não são candidatos à quimioterapia intensiva. No Brasil, a bula da decitabina possibilita seu uso para LMA sem se referir ao número de blastos. Na prática clínica, utilizamos a decitabina quando há critérios plenamente estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), isto é, ≥ 20% de blastos na medula óssea e/ou sangue periférico para pacientes não candidatos ao 3+7.

Um dos estudos a justificar o uso de decitabina para LMA foi o de Ritchie e colaboradores, que avaliaram 154 casos de pacientes com LMA *de novo* ou recaída/refratários⁴. Nesse estudo, os pacientes foram tratados com decitabina na dose de 20 mg/m² /dia por 10 dias como indução. Os níveis de remissão completa foram de 40 e 17% para LMA *de novo* (muitos casos com marcadores de prognóstico desfavorável) e LMA por recaída/refratariedade, respectivamente. A toxicidade desse esquema foi bastante tolerada pelos pacientes e muitos casos apresentaram respostas com duração superior a um ano, sendo a sobrevida dos respondedores superior ao dos não respondedores.

Um outro importante estudo foi o de Blum e colaboradores, que avaliaram 53 pacientes idosos (mediana de idade de 74 anos) com LMA não candidatos à quimioterapia intensiva (*unfit patients*: não elegíveis) tratados com decitabina em dose de 20 mg/m² ao dia por 10 dias em infusão de uma hora⁵. Cerca de 36% desses pacientes apresentavam doença hematológica prévia ou LMA relacionada à terapia e 30% apresentavam cariótipo complexo, conhecidos marcadores de prognóstico desfavorável pra LMA. Cerca de 47% dos casos atingiram remissão completa após 3 ciclos de decitabina. Cerca de 52% dos casos com cariótipo normal e 50% dos casos com cariótipo complexo atingiram remissão completa com boa tolerabilidade ao esquema terapêutico.

Esses dois estudos, de Ritchie e de Blum, pavimentaram o novo caminho para o uso de decitabina. O medicamento se mostrava efetivo em LMA.

Muitos casos de LMA que passaram a apresentar resposta ao tratamento com decitabina tinham cariótipos complexos e mutações do gene *TP53*. Um importante estudo publicado na *New England Journal of Medicine* (Welch e colaboradores) ratificou a importância da decitabina como tratamento efetivo para pacientes com SMD e LMA com

mutação do *TP53* e cariótipo complexo⁶. Welch e colaboradores demonstraram, por meio de sequenciamento de exoma e painel de genes-alvo, que a presença de mutações específicas se correlacionava com resposta ou resistência à decitabina. Surpreendentemente, foi detectada significativa resposta ao tratamento quando da presença de mutação do *TP53* e cariótipo complexo. O estudo foi prospectivo, não controlado, com 116 pacientes (84 de coorte prospectivo e 32 de coorte de extensão) que receberam decitabina na dose de 20 mg/m²/dia por 10 dias (ciclos a cada 28 dias) e tinha como objetivo primário avaliar que mutações poderiam influenciar na resposta de decitabina e como objetivos secundários avaliar a *clearance* das mutações e do perfil de metilação. Foram avaliados pacientes com LMA *de novo* (exceto promielocítica aguda) com idade superior a 60 anos, com LMA recidivada e SMD dependentes de suporte transfusional com bom *performance status*. O painel-alvo foi composto de oito genes (*TP53*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *U2AF1* e *SF3B1*). Como resultado, a resposta com <5% de blastos na medula óssea foi detectada para 46% dos casos (divididos entre casos com recuperação total ou parcial do hemograma e alterações morfológicas), resposta parcial para 8% dos casos e doença estável em 20% dos casos. Em relação ao *clearance* das mutações e o tratamento com decitabina, de maneira geral, as respostas morfológicas e citogenéticas foram correlacionadas a redução do percentual das mutações, mas o *clearance* das mutações nunca foi completo.

A ideia de associar um inibidor de BCL-2 a um agente hipometilante foi inicialmente avaliada no estudo M14-358 (Fase 1/2)⁷. Foram avaliados idosos com mais de 60 anos com cariótipo intermediário ou desfavorável, não elegíveis à indução com 3+7. Nesse estudo, os pacientes foram tratados com venetoclax 400 mg via oral (VO)/dia por 28 dias + azacitidina 75 mg/m²/dia por 7 dias ou venetoclax 400 mg VO/dia por 28 dias + decitabina 20 mg/m²/dia por 5 dias. Remissão completa ou remissão completa sem recuperação hematológica foi detectada em 76% dos casos de cariótipo intermediário e 67% dos casos de cariótipo desfavorável para venetoclax + azacitidina e 69 e 80% para os casos de venetoclax + decitabina. Foram detectadas remissão completa ou remissão completa sem recuperação hematológica em 57% dos casos de LMA secundária com venetoclax + azacitidina e 78% com venetoclax + decitabina. Em relação à presença de mutações gênicas de impacto prognóstico, os valores de remissão foram de 65%, 90%, 73% e 79% para *TP53*, *IDH1/2*, *FLT3* e *NPM1*, respectivamente para pacientes tratados com venetoclax + azacitidina e de 86%, 100%, 33% e 100% para casos tratados com venetoclax + decitabina. Esses resultados sugeriam resposta significativa, sendo então realizado um estudo randomizado Fase 3, controlado com placebo.

“Esses dois estudos, de Ritchie e de Blum, pavimentaram o novo caminho para o uso de decitabina.”

O estudo Fase 3 foi denominado de VIALE-A e publicado no famoso e respeitado periódico *New England Journal of Medicine* no ano de 2020⁸. Tratava-se de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar venetoclax (400 mg VO/dia por 28 dias) com azacitidina (75 mg/m²/dia/via subcutânea [SC] por 7 dias) versus azacitidina (75 mg/m²/dia/SC por 7 dias) em pacientes sem tratamento prévio com LMA inelegíveis para quimioterapia intensiva. Foram avaliados 433 pacientes randomizados 2:1 com ciclos de 28 dias. Cerca de 25% dos pacientes em cada grupo eram casos de LMA secundária, isto é, LMA evoluída de SMD ou secundária à terapêutica. Os pacientes foram considerados inelegíveis para indução com 3+7 se apresentassem história de insuficiência cardíaca ou angina instável ou fração de ejeção <50%, um volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) <65% (volume final expirado forçado ao final do primeiro segundo), capacidade de difusão de monóxido de carbono também inferior a 65%, ECOG de 2 a 3, se apresentasse idade superior a 75 anos ou citogenética favorável. O desfecho primário do estudo foi a análise de sobrevida global e os desfechos secundários principais foram remissão completa, independência transfusional, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

Após acompanhamento mediano de 20,5 meses, a sobrevida global foi de 14,7 meses para o grupo venetoclax com azacitidina e 9,6 meses para azacitidina + placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,66- intervalo de confiança [IC] 95%: 0,52-0,85, p< 0,001), gerando redução de 34% do risco de morte. Após mais de 50 anos desde a introdução do tradicional 3+7 (dauno+ ara-C), surgia um novo esquema, com base em estudo randomizado e controlado com placebo, capaz de prolongar a sobrevida de pacientes com LMA⁸.

Em relação aos níveis de remissão completa e remissão completa sem recuperação hematológica, os resultados foram de 66% para os que receberam venetoclax com azacitidina versus 28% para os que receberam placebo + azacitidina (p< 0,001). Ao avaliar os níveis de remissão de acordo com a classificação de LMA *de novo* ou LMA secundária (aqui estão, logicamente, casos de LMA evoluída de SMD), esses foram de 66% versus 30% nos grupos venetoclax

com azacitidina versus placebo + azacitidina, respectivamente, para as LMAs de novo e de 67% versus 23% nos grupos venetoclax com azacitidina versus placebo + azacitidina, respectivamente, para as LMAs secundárias⁸.

Ao se avaliar os níveis de remissão de acordo com a citogenética, a remissão foi de 74% versus 32% nos grupos venetoclax com azacitidina versus placebo + azacitidina em casos com citogenética de prognóstico intermediário e de 53% versus 23% nos grupos venetoclax com azacitidina versus placebo + azacitidina, respectivamente, para os casos com citogenética de prognóstico desfavorável. Casos com citogenética favorável não foram avaliados nesse estudo⁸.

Em relação aos grupos de mutações gênicas, as remissões foram significativamente superiores para os pacientes tratados com azacitidina + venetoclax quando da presença de mutação do *FLT3* (72% versus 36% p = 0,021), *IDH1/2* (75% versus 11% p = 0,001), *NPM1* (67% versus 24% p = 0,012) e *TP53* (55 versus 0% (p < 0,001). Apesar dos números bastante favoráveis em relação à resposta relativa às diversas mutações, os números dessas análises eram relativamente significativos. Os números de casos avaliados foram de 89 para *IDH1/2*, 51 para *FLT3*, 44 para *NPM1* e 52 para *TP53*. No entanto, diante de todas essas informações, fica bastante evidente que, em muitas situações, inclusive de casos com cariótipos complexos e mutações desfavoráveis, a associação de venetoclax com azacitidina pode induzir remissão em número expressivo de pacientes não elegíveis ao esquema 3+7, além de demonstrar superioridade em relação ao uso de hipometilante isoladamente⁸.

Em relação à independência transfusional para concentrado de hemácias, esta foi de 60% para os que receberam venetoclax com azacitidina e de 35% para os que receberam apenas placebo e azacitidina. Em relação à independência transfusional para plaquetas, essa foi de 68% para os que receberam venetoclax com azacitidina e de 50% para os que receberam apenas placebo e azacitidina⁸.

A toxicidade do esquema venetoclax com azacitidina foi bastante aceitável, sendo principalmente de episódios de neutropenia febril (42%), neutropenia (42%), plaquetopenia (45%) e distúrbios gastrointestinais (constipação, 43%; diarreia, 41%) (8) – nada que um hematologista acostumado com o esquema 3+7 não consiga conduzir com relativa tranquilidade.

Diante da boa resposta atingida pelo paciente aqui apresentado, o qual segue em tratamento com o esquema de decitabina + venetoclax ao nível ambulatorial, outra importante vantagem do uso de hipometilantes com inibidores de BCL-2 é primar pela qualidade de vida do paciente (sem necessidade de internação), além de evitar infecções hospitalares.

Vivemos um novo momento, uma nova esperança no tratamento das LMAs.

REFERÊNCIAS

- 1 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 Mar;10(3):223-32.
- 2 Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.
- 3 de Vos D, van Overveld W. Decitabine: a historical review of the development of an epigenetic drug. *Ann Hematol*. 2005;84:3-8. doi: 10.1007/s00277-005-0008-x
- 4 Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 2003-7.
- 5 Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7473-8.
- 6 Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *New Engl J Med*. 2016;375:2023-36.
- 7 Pollyea DA, et al. ASH 2018. Abstract 285
- 8 DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia., *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.

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: **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, **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 hematopoiéticas: nesses pacientes, **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:** **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®**. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** **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. **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 preexistentes (dormência, dor ou sensação de queimação nos pés ou mãos) e/ou sinais de neuropatia periférica podem apresentar piora da neuropatia periférica (incluindo Grau ≥ 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. Pacientes com neuropatia periférica preexistente 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 mineralocorticoides 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 preexistente 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. Essas 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. 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 $<25.000/\text{mL}$. 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. 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. 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**. 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. 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 estudados com mieloma múltiplo, entretanto, 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, 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. 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 de 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 ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$): distúrbios gastrointestinais: obstrução intestinal. Reação rara ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): 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 neutrofilica febril aguda (Síndrome de Sweet). Reação muito rara ($\leq 1/10.000$, 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:** **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), por meio 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. **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). Esse período de 3 semanas é considerado 1 ciclo de tratamento. Para extensão do tratamento além de 8 ciclos, **BOZORED®** pode ser administrado no esquema padrão ou no esquema de manutenção de 1 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. Mieloma múltiplo não tratado previamente - Pacientes não elegíveis a transplante de células-tronco: a dose recomendada em combinação com melfalana e prednisona é administrada em combinação com melfalana e prednisona, por 9 ciclos de 6 semanas de tratamento. Nos Ciclos de 1 a 4, **BOZORED®** é administrado 2 vezes por semana (dias 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 e 32). Nos Ciclos de 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 2 vezes por semana durante 2 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 1 ciclo de tratamento. São administrados 4 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 nos dias 8, 9, 10, 11 do ciclo de tratamento. - Terapia combinada com dexametasona e talidomida. **BOZORED®** é administrado pela injeção intravenosa na dose recomendada de 1,3 mg/m² com base na área de superfície corporal 2 vezes por semana durante 2 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 1 ciclo de tratamento. São administrados 4 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 nos 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 gradativos da dose para 1,0 mg/m² ou reduções de dose para 0,5 mg/m² podem ser consideradas, 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 2 a 3 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 pacientes, superdose maior que 2 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 e a temperatura corpórea. **DIZERES LEGAIS.** Reg. M.S. 1.5143.0027.001-9. 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 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:** **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. O USO CONCOMITANTE DE **BORTEZOMIDE** COM INDUTORES POTENTES DO CYP3A4 NÃO É RECOMENDADO, JÁ QUE A EFICÁCIA PODE SER REDUZIDA. PACIENTES QUE ESTÃO RECEBENDO TRATAMENTO CONCOMITANTE COM **BORTEZOMIDE** 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 **BORTEZOMIDE** 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. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Esta minibula foi atualizada em 29/01/2021. BO mini V06-01/2021. Material destinado exclusivamente para médicos e farmacêuticos.

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 INTRA-VENOSO. 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-Americana-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 e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente. DOENÇA CARDÍACA: 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:** 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:** nenhuma diferença global, em segurança ou eficácia, foi observada entre pacientes com 65 anos ou mais e pacientes mais jovens. Mas maior sensibilidade em alguns indivíduos mais idosos não pode ser descartada. Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar 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 embrionário e desenvolvimento pós-natal. **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. 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**. 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 esse sistema, mas por desaminação oxidativa. O deslocamento da **decitabina** de sua ligação às proteínas plasmáticas por medicamentos coadministrados é improvável. 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: 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. 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. **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. **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 (de 2°C a 8°C) e armazenada entre 2°C e 8°C por no máximo 7 horas até a administração. É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição. Incompatibilidades: na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos nem ser infundido com outros medicamentos pelo 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. 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. Esse 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. 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. 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 ≥38,5°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 (gastrointestinal, genitourinária, pulmonar, com plaquetas <25.000/mcL ou qualquer hemorragia do sistema nervoso central). O tratamento com **REDTIBIN®** pode ser retomado assim que essas 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 nessa 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 <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, 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; 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. 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 neutrofilica 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. **DIZERES LEGAIS.** Reg. M.S. 1.5143.0025.001-8. 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, Duwvada, Visakhapatnam District - 530 046, Andhra Pradesh, Índia. Importado por: Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ.: 03.978.166/0001-75 - carebrasil@drreddys.com - SAC 0800 87 89 055. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **CONTRAINDICAÇÕES:** CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À **DECITABINA** OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA E DURANTE A LACTAÇÃO. 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. 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**. PORTANTO, RECOMENDA-SE CAUTELA SE ESTES MEDICAMENTOS FOREM COMBINADOS COM **REDTIBIN®**. 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. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. Esta minibula foi atualizada em 29/01/2021. RE mini V05-01/2021. Material destinado exclusivamente para médicos e farmacêuticos.

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 multilinear 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/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 anormalias no SNC (exencefalia/encefalocel), anormalidades nos membros (micromelia, pé torto, sindactília e oligodactília) e outros (micrognatia, gastrosquise, edema e anormalidades nas costelas). Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em mulheres grávidas utilizando **azacitidina**. Se essa droga for utilizada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto recebe essa droga, a paciente deve ser avisada sobre o perigo potencial ao feto. Mulheres com potencial de terem crianças devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto receberem o tratamento com WINDUZA®. 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 como 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 etoposide. 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 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 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, pirexia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia e equimose. REAÇÕES ADVERSAS QUE MAIS FREQUENTEMENTE (>2%) RESULTAM EM INTERVENÇÃO CLÍNICA (VIA SC): descontinuação: leucopenia, trombocitopenia e neutropenia; suspensão da administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia e neutropenia febril; redução de dose: leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. REAÇÕES ADVERSAS MAIS FREQUENTEMENTE OBSERVADAS (≥5,0% 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, pirexia, 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, dispepsia, náuseas, vômitos, fadiga, contusão no local da injeção, eritema no local da injeção, hematoma no local da injeção, enrijecimento no local da injeção, dor no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, pirexia, rinite, infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário, perda de peso, hipocalcemia, letargia, ansiedade, insônia, hematuria, 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 mediastino: doença pulmonar intersticial (DPI); pele e distúrbios do tecido subcutâneo: dermatose neutrofilica 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 Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ: 03.978.166/0001-75 - carebrasil@drreddys.com - SAC 0800 87 89 055. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA/USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. 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 MICROSSOMAIS 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.

PORTFÓLIO HEMATOLOGIA

Dr. Reddy's é a sua parceira
no tratamento dos
pacientes hematológicos.



BOZORED®
bortezomibe
3,5 mg
Pó liofilizado para injeção
USO ADULTO
Uso Intravenoso e Subcutâneo
USO RESTRITO A HOSPITAIS
Contém: 1 frasco-ampola
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

REDTIBIR®
decitabina
50 mg
Pó liofilizado para injeção
USO ADULTO
Uso Intravenoso
USO RESTRITO A HOSPITAIS
Contém: 1 frasco-ampola
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

WINDUZA®
azacitidina
100 mg
Pó liofilizado para suspensão injetável
USO ADULTO
Uso Subcutâneo
USO RESTRITO A HOSPITAIS
Contém 1 frasco-ampola com 100 mg
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SEMI-GENÉRICO
1º EM VENDAS
NO BRASIL

SIMILAR DE DECITABINA
E ÚNICO
NO BRASIL

SIMILAR DE AZACITIDINA
E ÚNICO
NO BRASIL

FDA
The Food and Drug Administration
bortezomibe
aprovado
pelo FDA.²

FDA
The Food and Drug Administration
decitabina
aprovado
pelo FDA.³

FDA
The Food and Drug Administration
azacitidina
aprovado
pelo FDA.⁴

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

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

**Good Health
Can't Wait.**



SAC 0800 87 89 055
carebrasil@drreddys.com

Visite o nosso novo site.

www.drreddys.com.br

Material destinado aos profissionais da saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.