

Dabaz
(sulfato de vincristina)
Accord Farmacêutica Ltda
Solução injetável
1 mg/mL

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Dabaz**
(sulfato de vincristina)**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÃO**

Solução injetável

1 mg/mL: embalagem com 1 frasco-ampola de sulfato de vincristina 1mg/mL contendo 2mL de solução.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL de Dabaz contém 1 mg de sulfato de vincristina (equivalente a aproximadamente 0,894 mg de vincristina base).

Excipientes: manitol, metilparabeno, propilparabeno, ácido acético glacial, acetato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetável.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O Dabaz pode ser utilizado como quimioterapia combinada na leucemia linfóide aguda, Doença de Hodgkin, linfomas malignos não Hodgkin (tipos linfocíticos, de células mistas, histiocíticos, não diferenciados, nodulares e difusos), rabiniossarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma osteogênico, micose fungóide, sarcoma de Ewing, carcinoma de cervix uterino, câncer de mama, melanoma maligno, carcinoma "oat cell" de pulmão e tumores ginecológicos de infância.

Pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática verdadeira, resistentes ao tratamento convencional, podem ser beneficiados com o uso desse medicamento.

O Dabaz também poderá ser utilizado em conjunto com outros medicamentos para o tratamento de algumas neoplasias pediátricas, tais como: neuroblastoma, sarcoma osteogênico, sarcoma de Ewing, rabiniossarcoma, tumor de Wilms, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma embrionário de ovário e rabiniossarcoma de útero.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico publicado no JCO, a combinação de vincristina com prednisona foi superior à utilização isolada de melfalano, em termos de sobrevida, no tratamento do mieloma múltiplo inicial.

A utilização de protocolos contendo carboplatina e vincristina é eficaz no tratamento de glioma de baixo grau progressivo recém-diagnosticado em crianças.

Carcinoma de Cervix Uterino

Um estudo clínico realizado em 295 pacientes com carcinoma uterino de células escamosas estágio IIB evidenciou alta taxa de sobrevida nos pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante (vincristina, bleomicina e cisplatina) seguida de cirurgia pós-irradiação (65%) quando comparada a cirurgia e radiação (41%; $p < 0,001$), radioterapia isoladamente (48%; $p < 0,005$) ou quimioterapia neoadjuvante e radiação (54%). Os resultados foram obtidos após uma média das avaliações de seguimento durante 84 meses após o tratamento. Pacientes tratados com quimioterapia receberam 3 cursos rápidos da seguinte terapia VBP: vincristina (1 mg/m^2) no dia 1, bleomicina (25 mg/m^2) nos dias 1 a 3, e cisplatina (50 mg/m^2) no dia 1. Esta terapia foi repetida com intervalos de 10 dias. Nos pacientes que participaram dos dois grupos cirúrgicos houve aumento da sobrevida, associado com o pré-tratamento do tumor com volume menor que 5 centímetros. Apenas graus 1 e 2 de toxicidade (escala de toxicidade de Miller – Miller *toxicity scale*) foram verificados nos 2 grupos que receberam quimioterapia. A quimioterapia neoadjuvante em conjunto com cirurgia e radiação fornece uma alternativa de tratamento para a radioterapia convencional, com um aumento da sobrevida global¹.

Linfoma não-Hodgkin

Uma análise *post-hoc* retrospectiva de um estudo clínico randomizado com 459 pacientes com linfoma não-Hodgkin evidenciou uma maior taxa de sobrevida com o tratamento PACEBOM (prednisolona, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposida, bleomicina, vincristina, metotrexato) sobre o tratamento CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) para pacientes com a doença em estágio IV e para pacientes com menos de 50 anos de idade. As taxas de completa remissão (64% *versus* 57%), a sobrevida global de 8 anos (51% *versus* 41%) e a sobrevida com causa específica (59% *versus* 49%) foram estatisticamente equivalentes nos grupos PACEBOM e CHOP, respectivamente. Entre os pacientes abaixo de 50 anos de idade, a taxa de sobrevida causa-específica e a sobrevida global de 8 anos foram de 78% e 55% para os pacientes que receberam PACEBOM e CHOP, respectivamente ($p = 0,0036$). Os números correspondentes para a doença em estágio IV foram 51% e 30%, respectivamente ($p = 0,02$)².

Carcinoma de pequenas células de pulmão

Dois regimes de tratamento apresentaram resultados comparáveis em pacientes com extenso câncer de pulmão de pequenas células: tratamento PE (cisplatina e etoposida) e CAV (ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina). Além disso, a alternância de tratamento com estes dois regimes não forneceu vantagens terapêuticas sobre o uso de cada um dos regimes isoladamente.

Estas conclusões foram baseadas em um estudo randomizado envolvendo 437 pacientes sem tratamento anterior à quimioterapia.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A taxa de resposta total para PE, CAV e CAV/EP foi de, respectivamente, 61%, 51% e 59% e a taxa de resposta completa foi de 10%, 7% e 7%, respectivamente. A sobrevida média foi de 8,6; 8,3 e 8,1 meses, respectivamente³.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O Dabaz é um agente quimioterápico útil para o tratamento de neoplasias e pertence à classe dos produtos naturais, pois é um alcaloide obtido de uma planta florescente comum, a pervinca (*Vinca rósea Líné*). Conhecida originalmente como leucocristina, tem sido designada também como LCR e VCR. A relativa baixa toxicidade da vincristina para as células normais de medula óssea torna-a um fármaco extraordinário dentre os fármacos antineoplásicos, sendo frequentemente utilizada em associação quimioterápica com outros agentes mielosupressores.

Farmacodinâmica

Os alcaloides da vinca são substâncias que atuam especificamente sobre o ciclo celular, bloqueando a mitose com interrupção da metáfase. Esta ação biológica da vincristina pode ser explicada por sua habilidade em unir-se especificamente com a tubulina, que é um componente chave dos microtúbulos celulares que dão origem ao esqueleto celular. A união da vincristina com os túbulos é complexa e diferentes sítios moleculares estão envolvidos. O fato mais evidente é que a inibição da formação completa de tubulina acarreta uma dissolução dos microtúbulos, uma inibição da formação do fuso mitótico e interrupção da mitose na metáfase. Além desta ação chave sobre a formação do fuso mitótico, há evidências de que a vincristina também tenha outras ações como: aumento da síntese do AMP cíclico, em ratos; modificação no transporte de cálcio calmodulina-dependente; redução da incorporação da uridina para a síntese do RNA transportador; bloqueio na incorporação de fosfolipídeos. Entretanto, ainda não existem relações muito claras entre estas ações e a sua aplicação na prática clínica.

Somente a inibição da formação da tubulina está relacionada com a atividade citotóxica da vincristina e é possível que certas atividades sobre o SNC ou transmissão neuromuscular, que envolvam a formação de microtúbulos, possam também ser afetadas por este derivado alcaloide da vinca. Apesar da similaridade estrutural entre os derivados da vinca, não se observou uma resistência cruzada entre eles.

Recentemente, entretanto, a atenção tem sido voltada para o fenômeno pleiotrópico da resistência aos fármacos, na qual as células tumorais apresentam resistências cruzadas com uma ampla gama de fármacos não similares. Assim, células de tumores animais e humanos que apresentam uma resistência cruzada aos alcaloides da vinca, às epipodofilotoxinas, às antraciclinas, dactinomicina e com a colchicina têm sido identificadas. Alterações cromossômicas que consistem em amplificação do gene têm sido observadas. Existem, todavia, relatórios de que bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, podem reverter a resistência para a vincristina e doxorrubicina.

A quimioterapia do câncer envolve o uso simultâneo de diversos fármacos. Já que estes fármacos possuem toxicidade e mecanismo de ação característicos, a associação deve ser feita de maneira que o aumento do

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

efeito terapêutico ocorra sem adição de toxicidade. Raramente encontram-se resultados igualmente satisfatórios no tratamento com apenas um medicamento. Assim, Dabaz é escolhido frequentemente como parte de uma poliquimioterapia, pela ausência de supressão significativa de medula óssea (em doses recomendadas) e pela sua toxicidade clínica característica.

Farmacocinética

Não há ainda dados conclusivos sobre a absorção oral da vincristina. Nas doses clínicas usuais, a concentração plasmática é de 0,4 M.

Após a administração intravenosa em animais, as concentrações tissulares são muito maiores do que as concentrações séricas. O fármaco é excretado principalmente pelo fígado e através da bile. No rato, após a administração intraperitoneal da vincristina, observou-se um pico de concentração sérica após 3 horas de administração, com uma meia-vida plasmática de 15 a 75 minutos.

Após administração intravenosa em humanos, a curva de concentração plasmática é compatível com o modelo tricompartmental, apresentando meias-vidas inicial, intermediária e final de 5 minutos, 2 horas e 18 minutos e 85 horas, respectivamente.

Após 15 a 30 minutos da administração intravenosa, mais de 90% do fármaco já se encontra nos tecidos, onde permanece localizado, mas não irreversivelmente ligado. A vincristina liga-se às proteínas plasmáticas (75%) e concentra-se extensivamente nas plaquetas e, em menor quantidade, nos leucócitos e eritrócitos. Seu volume de distribuição é alto e variável, cerca de 56 a 1165 L/m² (média de 325 L/m²)⁴. A vincristina apresenta baixa penetração no fluido cérebro-espinhal⁵. É extensamente biotransformada pelo fígado^{5,6} pelas isoenzimas hepáticas da família citocromo P450, na subfamília CYP 3A⁵.

Como ficou demonstrado em animais, o fígado é o maior órgão biotransformador (67%), cerca de 80% da dose administrada é eliminada nas fezes e o restante (10-20%) na urina. A depuração corporal total da vincristina é de cerca 34 a 830 mL/min/ m² (média de 357 mL/min/m²)⁴.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Dabaz é contraindicado em pacientes hipersensíveis a algum componente da fórmula, e em pacientes que apresentam a forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie Tooth.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Categoria de risco na gravidez: D

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O Dabaz deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, não devendo ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intratecal. A administração intratecal de Dabaz é fatal.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

O Dabaz deve ser administrado por profissional experiente e é extremamente importante que a agulha ou catéter estejam corretamente inseridos na veia antes que qualquer quantidade de Dabaz seja administrada.

No caso de administração intratecal acidental de Dabaz, deve-se fazer intervenção neurocirúrgica imediata para prevenir paralisia ascendente que leve à morte. Em pequeno número de pacientes, a paralisia com risco de morte subsequente foi evitada, mas resultaram em sequelas neurológicas devastadoras, com recuperação limitada posteriormente. Em adultos, a paralisia progressiva foi estabilizada pelo seguinte tratamento, iniciado imediatamente após a injeção intratecal:

- Remoção da quantidade máxima possível do líquido cefalorraquidiano, retirado com segurança através da punção lombar.
- Inserção de um catéter epidural no espaço subaracnoide, via espaço intervertebral acima da punção lombar e irrigação do líquido cefalorraquidiano com lactato de Ringer.
- Assim que possível, infundir 25 mL de plasma fresco congelado a cada litro de solução de lactato de Ringer.
- Inserção de um dreno intraventricular ou catéter por neurocirurgião e continuação da irrigação do líquido cefalorraquidiano com fluido removido da punção lombar, conectado a um sistema fechado de drenagem. A solução de lactato de Ringer deve ser administrada através de infusão contínua a 150 mL/hora quando o plasma fresco congelado for adicionado.
- A taxa de infusão deve ser ajustada para manter o nível de proteína no líquido cefalorraquidiano em 150 mg/dL.

Pode-se também utilizar as seguintes medidas, mas não são essenciais:

- 10 mg de ácido glutâmico, via intravenosa, por 24 horas, seguidos por 500 mg três vezes ao dia, via oral, por um mês.
- ácido folínico administrado por via intravenosa em forma de *bolus* de 25 mg a cada 6 horas por uma semana.
- piridoxina (vitamina B12) tem sido utilizada na dose de 50 mg a cada 8 horas, por infusão intravenosa por 30 minutos.

Essas ações na redução da neurotoxicidade ainda não são claras.

Como o Dabaz parece não atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações adequadas, aconselha-se a utilização de medicamentos mais específicos no caso de leucemia do Sistema Nervoso Central.

Em pacientes com distúrbios neurológicos concomitantes: deve-se dar atenção especial à posologia, objetivando minimizar possíveis reações adversas; o mesmo se aplica quando a utilização concomitante de medicamentos potencialmente neurotóxicos.

É necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática e icterícia ou recebendo radiações no fígado.

Em caso de contato acidental dos olhos com Dabaz, pode ocorrer irritação grave e ulceração de córnea, recomendando-se, portanto, que o olho atingido seja lavado imediatamente e vigorosamente com água.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Testes laboratoriais: a toxicidade clínica é dose-dependente e manifesta-se através da neurotoxicidade. A evolução clínica (histórico, exame físico) é necessária para detectar a necessidade de alterações na dosagem. Após a administração de Dabaz alguns pacientes podem apresentar queda na contagem de leucócitos ou plaquetas, particularmente quando a terapia anterior ou a própria doença reduzirem a função da medula óssea. Logo, um hemograma completo deve ser realizado antes da administração de cada dose. Também pode ocorrer elevação aguda do ácido úrico durante a indução de remissão na leucemia aguda, assim, tais níveis devem ser determinados frequentemente durante as primeiras 3 ou 4 semanas de tratamento, ou medidas apropriadas para prevenir a nefropatia úrica devem ser realizadas.

Deve-se ter cautela com pacientes que apresentem doença neuromuscular e disfunção pulmonar pré-existente⁷.

Deve-se monitorar a Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), bilirrubina e desidrogenase láctica (LDH) séricas para evitar hepatotoxicidade⁷.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D

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

O Dabaz pode causar dano fetal quando administrado em pacientes grávidas. Após administração de Dabaz, 23 a 85% dos fetos de camundongos e hamsters foram reabsorvidos, sendo produzida malformação fetal em todos os sobreviventes.

Foram administradas a 5 macacas, dose única de Dabaz entre os dias 27 e 34 de gravidez. Três dos fetos foram normais e a termo e dois fetos viáveis e a termo apresentaram malformação evidente. Em diversas espécies animais, o Dabaz pode induzir efeitos teratogênicos, bem como embrioletalidade com doses não tóxicas ao animal grávido. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver recebendo o medicamento, ela deverá ser alertada do risco potencial ao feto. Mulheres com capacidade reprodutiva devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

Não há estudo que comprove que o Dabaz seja excretado pelo leite, porém, pelo seu potencial em causar reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe.

Populações especiais

Uso em idosos: O médico deve avaliar a necessidade do tratamento em idosos visto que esses pacientes são mais suscetíveis às reações adversas.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: tem sido demonstrado que Dabaz é carcinogênico em animais e pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento de carcinomas secundários em seres humanos. Tanto *in vitro* como *in vivo*, os testes de laboratório não demonstraram efeitos conclusivos quanto a sua mutagenicidade. Em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, especialmente com medicamentos alquilantes, pode ocorrer uma supressão gonadal, levando a azoospermia ou amenorreia, geralmente relacionadas com a dose e a duração da terapia, podendo ser irreversíveis em alguns casos. Devido ao fato deste efeito geralmente vir associado à utilização combinada de vários medicamentos antineoplásicos, torna-se muito difícil a valorização dos efeitos de cada fármaco individualmente. A recuperação ocorreu muitos meses após o término da quimioterapia em alguns pacientes, mas não na sua totalidade. Quando o mesmo tratamento é administrado em pacientes pré-púberes, a possibilidade de ocorrer azoospermia e amenorreia permanentes é remota.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela com pacientes que estejam utilizando medicamentos que inibam o metabolismo de isoenzimas hepáticas do citocromo P450, subfamília CYP3A, ou em pacientes com disfunção hepática.

A administração concomitante de Dabaz e itraconazol causou início prematuro e/ou aumento da gravidade dos efeitos adversos neuromusculares. Foi reportado o aumento da toxicidade em crianças que receberam itraconazol, juntamente com nifedipino ou não, durante tratamento envolvendo vincristina. O itraconazol parece potencializar a toxicidade de vincristina através da inibição das isoenzimas da família citocromo P450 através da redução da depuração da vincristina^{9, 10, 11, 12} ou através da inibição da bomba de efluxo da glicoproteína P^{10, 11}, aumentando a concentração intracelular de vincristina. O nifedipino também diminui a depuração da vincristina por mecanismos semelhantes e pode, teoricamente, potencializar a toxicidade^{9, 11, 12}.

O uso concomitante de Dabaz com fenitoína pode causar redução dos níveis sanguíneos do anticonvulsivante e conseqüente aumento da convulsão e o ajuste de dose pode ser necessário baseado na monitoração do nível sanguíneo. A contribuição do Dabaz para essa interação com fenitoína não é certa. Em estudo farmacocinético foi verificado que a depuração sistêmica de vincristina foi 63% maior quando utilizada concomitantemente com fenitoína ou carbamazepina (dois indutores da isoenzima CYP3A4). A significância clínica deste fato é desconhecida¹³.

O uso associado de mitomicina C com os alcaloides da vinca pode desencadear reações como broncoespasmo e dispnéia aguda, que pode ocorrer dentro de minutos ou várias horas após a administração de Dabaz. Pode ocorrer dispnéia progressiva que necessite de terapia crônica e, neste caso, Dabaz não deve ser readministrado.

O Dabaz pode interagir com os seguintes medicamentos:

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Alopurinol, colchicina, probenecida e sulfimpirazona: provoca um aumento da concentração sérica de ácido úrico. Torna-se necessário, portanto, um ajuste da dose dessas substâncias para se evitar uma possível nefropatia.

Asparaginase: pode acarretar neurotoxicidade. Aconselha-se que, quando da necessidade de associação com Dabaz a asparaginase seja administrada após o Dabaz.

Bleomicina: o uso de Dabaz associado com a bleomicina facilita a ação da bleomicina, pois interrompe o ciclo celular na fase de mitose.

Medicamentos que produzem discrasia sanguínea, depressores da medula óssea e radioterapia: o uso simultâneo com o Dabaz pode potencializar a ação depressora sobre a medula óssea.

Doxorrubicina: o uso com Dabaz e prednisona acarreta maior depressão medular, não sendo aconselhável esta combinação.

Medicamentos neurotóxicos e irradiação da medula: pode levar a uma neurotoxicidade auditiva.

Isoniazida: ocorrência de neurotoxicidade grave em uso concomitante com vincristina¹⁴.

Digoxina: em uso concomitante os efeitos da digoxina podem ser diminuídos¹⁵.

Varfarina: como é um anticoagulante, aumenta os riscos de sangramento^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22}.

Vacinas com vírus vivos: como os mecanismos de defesa estão diminuídos, o uso simultâneo de vacinas com vírus vivos pode acarretar uma replicação desses vírus, aumentar os eventos adversos da vacina e/ou diminuir a resposta humoral do paciente à vacina. A imunização de pacientes em tratamento com Dabaz só deverá ser realizada com a autorização do médico quimioterapeuta responsável e após uma avaliação do quadro hematológico do paciente.

O intervalo de tempo entre a interrupção dos medicamentos que produzem imunossupressão e a recuperação da capacidade de resposta à vacina depende do medicamento utilizado, de sua intensidade e da enfermidade subjacente, entre outros fatores e estima-se em aproximadamente 3 meses a 1 ano. Os pacientes com leucemia em fase de remissão não devem receber vacinas com vírus vivos até pelo menos 3 meses após a última quimioterapia. Além disso, a imunização com vacinas orais de poliovírus devem ser adiadas naquelas pessoas em contato direto com o paciente, especialmente os membros da família.

Adjuvantes intravenosos incompatíveis:

- Furosemida: Uso de furosemida 5 mg/0,5 mL com vincristina 0,5 mg/0,5 mL causa formação imediata de precipitado na adição direta em seringa ²³.

- Idarrubicina: Uso de idarrubicina 1 mg/mL em cloreto de sódio a 0,9% com vincristina 1 mg/mL não causa diluição. Imediatamente ocorre ligeira mudança na coloração, a qual persiste segundo avaliação por 24 horas em temperatura de 25°C em luz fluorescente ²⁴.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Dabaz deve ser conservado sob refrigeração (2° a 8°C), protegido da luz. Não congelar.

O Dabaz tem validade de 18 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, manter em geladeira por no máximo 14 dias.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

Características organolépticas

A solução injetável de Dabaz é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Dabaz deve ser aplicado exclusivamente por via intravenosa em intervalos semanais. A utilização da administração por via intratecal é fatal.

O Dabaz pode ser diluído em água destilada ou soro fisiológico em concentrações de 0,01 a 1 mg/mL. O Dabaz não deve ser misturado no mesmo recipiente com qualquer outra medicação antes ou durante sua aplicação. Não utilizar soluções que alterem o pH (3,5 a 5,5) para mais ou para menos.

A aplicação de Dabaz deve ser realizada apenas por profissionais experientes no uso de medicamentos citostáticos.

Deve-se ter extrema cautela no cálculo e administração da dose de Dabaz, pois a superdose geralmente acarreta reações adversas muito graves e até fatais. O cálculo da dose é feito de acordo com a doença e a necessidade de medicamentos associados. A neurotoxicidade parece estar relacionada com a dose.

É extremamente importante certificar-se de que a agulha ou catéter estejam corretamente inseridos na veia antes que qualquer quantidade de Dabaz seja administrada. Caso ocorra extravasamento, pode ocorrer irritação considerável e a administração deve ser descontinuada imediatamente e qualquer porção restante da dose deve ser aplicada em outra veia. A injeção local de hialuronidase e a aplicação de calor local moderado na área do extravasamento ajudam a dispersar o medicamento, minimizando o desconforto e a possibilidade de celulite.

A infusão venosa deve ser evitada sempre que possível. O Dabaz deve ser administrado através de venólise ou cateter intacto tomando-se cuidado para que não haja furos ou vazamentos durante a administração. Não deve ser utilizado em pacientes que estejam recebendo radioterapia que inclui o fígado.

A administração de Dabaz deve ser finalizada dentro de aproximadamente 1 minuto. As práticas usuais de quimioterapia antineoplásica envolvem o uso simultâneo de vários medicamentos. Portanto, para obter-se o efeito terapêutico desejado sem aumentar os efeitos tóxicos, devem-se selecionar fármacos com diferentes mecanismos de ação e diferentes graus de toxicidade clínica.

POSOLOGIA

As doses usuais de Dabaz são:

Adultos: dose de 0,4 a 1,4 mg/m²/semana ou 0,01 a 0,03 mg por Kg de peso como dose única a cada 7 dias. Para adultos com bilirrubina acima de 3 mg/mL as doses devem ser reduzidas em 50%. A dose máxima por dia de aplicação não deve exceder 2 mg.

Crianças: dose de 1,5 a 2 mg/m²/semana. Para crianças com 10 kg ou menos a dose é de 0,05 mg/kg/semana. Para crianças com bilirrubina acima de 3 mg/mL as doses devem ser reduzidas em 50%.

Pacientes com insuficiência hepática: a dose inicial deve ser de 0,05 a 1 mg/m². As doses seguintes serão ajustadas de acordo com a tolerância do paciente.

Pacientes idosos são mais propensos aos efeitos neurotóxicos.

Quando associada à L-asparginase, a dose de Dabaz deverá ser administrada entre 12 e 24 horas antes da enzima, com o objetivo de evitar-se uma diminuição da excreção hepática da vincristina, com consequente aumento de sua toxicidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Antes da utilização de Dabaz, pacientes e familiares devem ser alertados quanto à possibilidade de ocorrência de eventos adversos pelo uso do próprio medicamento e suas associações. Essas reações geralmente são reversíveis e dose-dependentes.

O evento adverso mais frequente é a alopecia e os mais desagradáveis são os distúrbios neuromusculares.

Quando são utilizadas doses únicas semanais, as reações adversas tipo leucopenia, dor neurítica, obstipação e dificuldade para caminhar são geralmente de curta duração (duram menos do que sete dias). Quando a dose é reduzida, estas reações diminuem de intensidade ou desaparecem. Elas parecem aumentar quando todo o medicamento é administrado em doses fracionadas. Outras reações como perda de cabelo, parestesia, descoordenação motora, diminuição das sensações, diminuição dos reflexos tendinosos profundos e cansaço muscular podem persistir durante todo o período de tratamento. A disfunção generalizada sensorial e motora pode agravar-se progressivamente com a continuação do tratamento. Na maioria dos casos, as reações adversas desaparecem por volta da sexta semana após a suspensão do tratamento; porém em alguns pacientes, as dificuldades neuromusculares podem persistir por períodos mais prolongados. O cabelo pode voltar a crescer durante a terapia de manutenção.

Neurológicas: a neurotoxicidade é o efeito mais comum dose-limitante. Frequentemente há uma sequência no desenvolvimento das reações adversas neuromusculares. Inicialmente são observados apenas diminuição sensorial e parestesia. Continuando-se o tratamento, pode aparecer dor neurítica e posteriormente motora. Não foi desenvolvido ainda algum medicamento que possa reverter às manifestações neuromusculares que acompanham a terapia com sulfato de vincristina. Perda de reflexos tendinosos profundos, queda do pé, ataxia e paralisia foram relatadas com a continuação do tratamento. Manifestações no nervo craniano, incluindo

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

paralisia isolada e/ou paralisia dos músculos controlados pelos nervos cranianos motores podem ocorrer na ausência de insuficiência motora; os músculos extra-oculares e laríngeos são os mais comumente envolvidos. Há relatos de paralisia das cordas vocais (paralisia do nervo laríngeo) após tratamento com vincristina em crianças^{25, 26, 27}. Toxicidade ocular, com diplopia e outros sintomas causados pela paralisia dos nervos cranianos também foram reportados em outros estudos²⁸. Ptose e complicações da musculatura ocular também foram relatadas, com 1 caso de cegueira noturna ²⁹. Dor maxilar, na faringe, nas glândulas parótidas, nos ossos, nas costas, nos membros inferiores e superiores e mialgias foram relatadas, podendo ser graves as dores dessas áreas. Foram relatadas convulsões, frequentemente com hipertensão, em poucos pacientes que estejam recebendo sulfato de vincristina. Em crianças foram observadas convulsões, seguidas de coma. Foram relatadas também cegueira cortical transitória e atrofia óptica com cegueira. Há relatos de perda auditiva em idosos^{30, 31}.

Hipersensibilidade: casos raros de reações tipo alérgicas, como anafilaxia, erupção e edema foram relacionadas a pacientes que receberam vincristina como parte da poliquimioterapia.

Gastrointestinais: pode ocorrer obstipação, cólicas abdominais, perda de peso, náuseas, vômitos, ulcerações orais, diarreia, íleo paralítico, necrose e/ou perfuração intestinal e anorexia. A obstipação pode ocasionar bloqueio do colo ascendente e, no exame físico o reto pode encontrar-se vazio. A dor abdominal ou cólica, na presença de um reto vazio, pode confundir o médico. Uma simples radiografia do abdômen é útil para demonstrar essa condição. Todos os casos responderam ao tratamento com laxativos e enemas. Recomenda-se um regime profilático rotineiro contra a constipação para todos os pacientes recebendo sulfato de vincristina. Pode ocorrer íleo paralítico, mimetizando o “abdômen cirúrgico”, particularmente em crianças pequenas. Este quadro recupera-se com a interrupção temporária do medicamento e com tratamento sintomático. Também há relatos da ocorrência de pancreatite aguda em uso concomitante da vincristina com ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona³².

Renais: foram relatadas poliúria, disúria e retenção urinária devido à atonia da bexiga. Outros medicamentos conhecidos por causarem retenção urinária (particularmente em idosos) devem se possível, ser temporariamente suspensas durante os primeiros dias após a administração de sulfato de vincristina.

Hepáticas: O aparecimento de doença venoclusiva do fígado e hepatotoxicidade foram associados com o uso de vincristina⁷. Segundo estudo clínico com 821 pacientes, a incidência do aparecimento da hepatotoxicidade é de 1,2% ³³.

Hematológicas: o sulfato de vincristina parece não exercer qualquer efeito constante ou significativo sobre as plaquetas ou hemácias. A depressão grave da medula óssea não é geralmente o maior fator dose-limitante. Contudo, foram relatadas anemia, leucopenia, e trombocitopenia. A trombocitopenia, se presente quando a

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

terapia com sulfato de vincristina é iniciada, pode melhorar efetivamente antes do aparecimento da remissão da medula.

Leucemia: Foi realizado um estudo clínico pelo Grupo de Pediatria Oncológica (*Pediatric Oncology Group*) com 198 crianças menores de 3 anos de idade que apresentavam tumores cerebrais malignos e foram tratados com quimioterapia pós-operativa a longo prazo. Neste estudo observou-se a incidência de leucemia secundária (todas fatais) de 1,5%. Após a administração de ciclos de ciclofosfamida juntamente com vincristina, alternando com cisplatina e etoposida, durante um período de 2 anos, o primeiro diagnóstico em três crianças com idade inferior a 2 anos revelou o surgimento da síndrome mielodisplásica em 2 destes pacientes (com supressão do cromossomo 7) e leucemia mieloide em 1 paciente. O período de latência entre o início da quimioterapia e a malignidade secundária variou de 2,8 a 7,7 anos. A dose de cisplatina foi de 4 mg/kg uma vez a cada 3 meses para uma dose cumulativa de aproximadamente 600 mg/m² ³⁶.

Cardiovasculares: hipertensão e hipotensão foram relatadas. Quimioterapia que inclui o sulfato de vincristina quando administrada a pacientes previamente tratados com radioterapia do mediastino foi associada a doenças coronárias e infarto do miocárdio. A causalidade não foi estabelecida. Em estudo clínico foi verificado o aparecimento de angina *pectoris*, provavelmente causada por vasoconstrição coronária³⁴.

Endócrinas: ocorrências raras de uma síndrome atribuída à secreção inadequada de hormônio antidiurético foi observado em pacientes tratados com sulfato de vincristina. Essa síndrome é caracterizada por uma alta excreção de sódio na urina, na presença de hiponatremia, e na ausência de: doença renal ou adrenal, hipotensão, desidratação, azotemia e edema clínico. Com a restrição hídrica, ocorre melhora na hiponatremia e na perda renal de sódio.

Pele: alopecia e erupções.

Respiratórias: alcaloides da vinca estão associados com a síndrome do desconforto respiratório (falta de ar e broncoespasmo). Ocasionalmente este efeito tóxico respiratório pode ser fatal⁷.

Sistema reprodutor masculino: a vincristina foi independentemente correlacionada com azoospermia em 51% de 55 pacientes adultos que sobreviveram de câncer na infância, que foram tratados com radioterapia, cirurgia e medicamentos citotóxicos. Seis dos 7 pacientes que foram submetidos a irradiação testicular também receberam vincristina ou ciclofosfamida (ou ambos) e todos apresentaram azoospermia. O paciente remanescente recebeu apenas a radiação e não apresentou a azoospermia. Em análise multivariada, a dose de vincristina (mg/m²) foi determinada para apresentar uma relação inversa com a contagem de espermatozoides (p=0,002) e parece estar relacionada com a azoospermia 5 vezes mais do que outros medicamentos (p=0,02) ³⁵.

Outras: febre e dor de cabeça.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose de Dabaz pode acarretar uma exacerbação, às vezes fatal, das reações mencionadas anteriormente, uma vez que estas reações tóxicas são dose-relacionadas. Os sintomas relacionados ao sistema nervoso central incluem delírio progressivo a inconsciência, convulsões e morte. Dentro de 24 horas da superdose pode ocorrer náusea, vômito e febre. Outros efeitos incluem supressão grave da medula óssea, hiponatremia, hipocalemia e síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Neuropatias, perda profunda dos reflexos dos tendões, delírios, alucinações, coma, convulsões e morte podem ocorrer durante a primeira semana posterior à intoxicação³⁷.

Houve morte em crianças menores de 13 anos após receberem 10 vezes a dose recomendada de Dabaz. Podem ocorrer sintomas graves nesse grupo de pacientes após doses de 3 a 4 mg/m². Podem ocorrer sintomas graves em adultos após doses únicas de 3 mg/m² ou mais .

Em caso de superdose, as seguintes medidas devem ser tomadas:

- Prevenir a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, diminuindo a oferta de líquidos e, nos casos indicados, utilizar diuréticos que atuem sobre o túbulo distal ou alça de Henle;
- Prevenção da convulsão pela administração de fenobarbital em doses anticonvulsivantes;
- Prevenção do íleo paralítico através de enemas. Em alguns casos torna-se necessária a descompressão do trato gastrointestinal;
- Controle cuidadoso do sistema cardiovascular;
- Realização de hemograma diário para controle e verificação da necessidade de transfusões;
- Administração de ácido fólico de 50 a 100 mg por via endovenosa a cada 3 horas por um período de 48 horas, a seguir a cada 6 horas por mais um período mínimo de 48 horas. O uso do ácido fólico não dispensa as medidas de apoio mencionadas acima.

É previsto que os níveis teciduais teóricos de sulfato de vincristina permaneçam significativamente elevados por, no mínimo, 72 horas.

A maior parte de uma dose intravenosa de sulfato de vincristina é excretada na bile após uma rápida ligação com os tecidos. A hemodiálise parece não auxiliar no tratamento da superdose já que uma quantidade muito pequena do fármaco aparece no líquido de diálise.

Pacientes com doença hepática, que diminui a excreção biliar do medicamento, podem apresentar um aumento na gravidade das reações adversas. O aumento da excreção fecal de vincristina, administrada parenteralmente, foi demonstrado em cães pré-tratados com colestiramina. Não há dados clínicos publicados sobre o uso da colestiramina como um antídoto em humanos. Não há dados clínicos publicados sobre as

consequências de ingestão oral de vincristina. Se ocorrer ingestão oral, o estômago deve ser esvaziado, seguido de administração oral de carvão ativado e catártico.

A administração intratecal causa paralisia acendente, neurotoxicidade grave, coma e geralmente é fatal³⁷.

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al: Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol.* 1997 Oct;67(1):61-9.
- 2- Linch DC, Smith P, Hancock BW, et al: A randomised british national lymphoma investigation trial of CHOP vs. a weekly multi-agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 1):s87-s90.
- 3- Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):282-91.
- 4- Gidding CEM, Meeuwssen-de Boer GJ, Koopmans P, et al: Vincristine pharmacokinetics after repetitive dosing in children. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44:203-209.
- 5- Product Information: Oncovin(R), vincristine sulfate. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 1999.
- 6- Knoben JE & Anderson POKnoben JE & Anderson PO (Eds): *Handbook of Clinical Drug Data*, 6th. Drug Intelligence Publications, Inc, Hamilton, IL, 1988.
- 7- Vincristine, Drugdex Evaluations – Micromedex, disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/4E76BC/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BCABD/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/7/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1936/ContentSetId/31/SearchTerm/vincristin%20/SearchOption/BeginWith.
- 8- Harris J, Dodds LJ. Handling waste from patients receiving cytotoxic drugs. *Pharm J* 1985; 235: 289-91.
- 9- Murphy JA, et al. Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1995; 346: 443. (PubMed id:7623589).
- 10- Jeng MR, Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 137-42. (PubMed id:11255732).
- 11- Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 543-6. (PubMed id:11764105).
- 12- Kamaluddin M, et al. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1204-7. (PubMed id:11697438).
- 13- Villikka K, et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumours. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 589-93. (PubMed id:10613614).
- 14- Carrión C, et al. Possible vincristine-isoniazid interaction. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 201. (PubMed id:7756727).
- 15- Kuhlmann J, Zilly W, & Wilke J: Effects of cytostatic drugs on plasma level and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:518-527.
- 16- Product Information: COUMADIN(R) oral tablets, IV injection, warfarin sodium oral tablets, IV injection. Bristol- Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2007.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

- 17- Product Information: CYTOXAN(R) injection, oral tablets, cyclophosphamide injection, oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2005.
- 18- Product Information: ETOPOPHOS(R) injection, etoposide phosphate. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2004.
- 19- Product Information: MATULANE(R) capsules, procarbazine hydrochloride capsules. Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc., Gaithersburg, MD, 2004.
- 20- Product Information: Vincristine sulfate injection USP. Gensia Sicom Pharmaceuticals Inc, Irvine, CA (PI issued 07/1999) reviewed 04/2004, 07/1999.
- 21- Product Information: MUSTARGEN(R) injection, mechlorethamine hcl injection. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, 2004.
- 22- Product Information: RUBEX(R) injection, doxorubicin hydrochloride injection. Mead Johnson, Princeton, NJ, 2001.
- 23- Cohen MH, Johnston-Early A, Hood MA, et al: Drug precipitation within IV tubing: a potential hazard of chemotherapy administration. *Cancer Treat Rep* 1985h; 69:1325-1326.
- 24- Turowski RC & Durthaler JM: Visual compatibility of idarubicin hydrochloride with selected drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48:2181-2184.
- 25- Product Information: Oncovin(R), vincristine sulfate. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 1999b.
- 26- Annino DJ Jr, MacArthur CJ, & Friedman EM: Vincristine-induced recurrent laryngeal nerve paralysis. *Laryngoscope* 1992; 102:1260-1262.
- 27- Tobias JD & Bozeman PM: Vincristine-induced recurrent laryngeal nerve paralysis in children. *Intensive Care Med* 1991; 17:304-305.
- 28- Griffin JD & Garnick MB: Eye toxicity of cancer chemotherapy: a review of the literature. *Cancer* 1981; 48:1539-1549.
- 29- Sandler SG, Tobin W, & Henderson ES: Vincristine induced neuropathy: a clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 1969; 19:367-374.
- 30- Yousif H, Richardson SGN, & Saunders WA: Partially reversible nerve deafness due to vincristine (letter). *Postgrad Med J* 1990; 66:688-689.
- 31- Mahajan SL, Ikeda Y, Myers TJ, et al: Acute acoustic nerve palsy associated with vincristine therapy. *Cancer* 1981; 47:2404-2406.
- 32- Puckett JB, Butler WM, & McFarland JA: Pancreatitis and cancer chemotherapy (letter). *Ann Intern Med* 1982; 97:453.
- 33- Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al: Venocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997; 79:2435-2439.
- 34- Dixon A, Nakamura JM, Oishi N, et al: Angina pectoris and therapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin. *Ann Intern Med.* 1989 Aug 15;111(4):342-3.
- 35- Rautonen J, Koskimies AI, & Siimes MA: Vincristine is associated with the risk of azoospermia in adult male survivors of childhood malignancies. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1837-1841.
- 36- Duffner PK, Krischer JP, Horowitz ME, et al: Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a pediatric oncology group study. *Ann Neurol* 1998; 44:313-316.
- 37- Vincristine, Poisindex Summary – Micromedex, disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/4E76BC/DUPLICATIONSHIELDS

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

YNC/0BCABD/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocument
Common/DocId/610/ContentSetId/68/SearchTerm/vincristin/SearchOption/BeginWith.

III. DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS - 1.5537.0019

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP n° 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot n° 457, 458 - Matoda 382 210 Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/10/2014.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/11/2018	1088108/18-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula	VP VPS	1 MG/ML SOL INJ FA VD INC X 2 ML
21/05/2019	-	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	Inclusão à lista de medicamentos intercambiáveis	VP VPS	1 MG/ML SOL INJ FA VD INC X 2 ML
12/04/2021	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Reação adversa Adequação a RDC 406/20	VPS	1 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2022	50913762 20	11105 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Redução do prazo de validade do medicamento	23/12/2022	Itens 5 VP e 7 VPS	VP/VPS	1 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 2 ML