

Dabaz[®]

sulfato de vincristina



SOLUÇÃO INJETÁVEL 1MG/ML

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Intravenosa.

FORMAS FARMACÉUTICAS E APRESENTAÇÕES

Embalagem com 01 frasco-ampola de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 1mg/mL contendo 2mL de solução.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:
sulfato de vincristina 1 mg
Excipientes q.s.p. 1 mL
(Excipientes: manitol, metilparabeno, propilparabeno, acetato de sódio, ácido acético glacial, hidróxido de sódio e água para injeção).

Cuidados de armazenamento:

Conservar o produto sob refrigeração (2°C - 8°C) e proteger da luz. Retirar o cartucho somente no momento do uso.

Prazo de validade: 24 meses da data de fabricação. O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

ATENÇÃO: Não utilize o produto fora do prazo de validade indicado, sob risco de não produzir os efeitos esperados.

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em neoplasias e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) deve ser conservado sob refrigeração (2°C - 8°C) e protegido da luz.

Retirar o cartucho somente no momento do uso. O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para a saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é um agente quimioterápico útil para o tratamento de neoplasias e pertence à classe dos produtos naturais, pois é um alcalóide obtido de uma planta florescente comum, a pervinca (*Vinca rosea Liné*). Conhecida originalmente como leucocristina, tem sido designada também como LCR e VCR. A relativa baixa toxicidade de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) para as células normais de medula óssea torna-a uma droga extraordinária entre as drogas antineoplásicas, sendo frequentemente utilizada em associação quimioterápica com outros agentes mielossupressores.

Farmacodinâmica

Os alcalóides da vinca são agentes que atuam especificamente sobre o ciclo celular, bloqueando a mitose com interrupção da metáfase. Esta ação biológica de Dabaz[®] (sulfato de 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 de Dabaz[®] (sulfato de 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 fosfolípidos. 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 de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) e é possível que certas atividades sobre o SNC ou transmissão neuromuscular, que envolvem 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 das drogas, na qual as células tumorais apresentam resistências cruzadas com uma ampla gama de agentes não similares. Assim, células de tumores animais e humanos que apresentam uma resistência cruzada aos alcalóides da vinca, às epipodofilotoxinas, às antracinais, daclinaicina e com a colchicina têm sido identificadas. Alterações cromossômicas que consistem em amplificação do gene têm sido observadas. Existem, todavia, relatos de que os agentes bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, podem reverter a resistência para a vincristina e doxorubicina.

A quimioterapia do câncer envolve o uso simultâneo de diversas drogas. Já que estas drogas possuem toxicidade e mecanismo de ação característicos, a associação deve ser feita de maneira que o aumento do efeito terapêutico ocorra sem adição de toxicidade. Raramente encontram-se resultados igualmente satisfatórios com o tratamento com apenas uma droga. Assim, Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é escolhido frequentemente como parte de uma poliquimioterapia pela ausência de supressão significante 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. A droga é excretada 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 e 75 minutos.

Após a administração intravenosa em humanos, a curva de eliminação plasmática é compatível com o modelo tricompartmental, apresentando meias-vidas inicial, intermediária e final ao redor de 5 minutos, 2 horas e 18 minutos e 85 horas, respectivamente. Como ficou demonstrado em animais, o fígado é o maior órgão excretor (67%), cerca de 80% da dose administrada é eliminada nas fezes e o restante (10-20%) na urina.

Após 15 a 30 minutos da administração intravenosa, mais de 90% da droga já se encontra nos tecidos, onde permanece localizada, mas não irreversivelmente ligada. Dabaz[®] (sulfato de vincristina) liga-se às proteínas plasmáticas (75%) e concentra-se extensivamente nas plaquetas e, em menor quantidade, nos leucócitos e eritrócitos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

A utilização de protocolos contendo carboplatina e vincristina é eficaz no tratamento de gliomas de baixo grau progressivo recém diagnosticados em crianças.

INDICAÇÕES

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 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), rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma osteogênico, micose fungoide, sarcoma de Ewing, sarcoma 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.

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) também poderá ser utilizado nos esquemas de múltiplas drogas para o tratamento de algumas neoplasias pediátricas, tais como: neuroblastoma, sarcoma osteogênico, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma embrionário de ovário e rhabdomyosarcoma de útero.

CONTRAINDICAÇÕES

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é contraindicado em pacientes hipersensíveis a algum componente da fórmula, e em pacientes que apresentam a forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie Tooth. Deve-se dar atenção especial às condições relacionadas nos itens Advertências e Precauções.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) deve ser aplicado exclusivamente por via intravenosa em intervalos semanais. A utilização da administração por via intratecal é fatal.

A aplicação de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) deve ser realizada apenas por profissionais experientes no uso de drogas citostáticas. Deve-se ter extrema cautela no cálculo e administração da dose de Dabaz[®] (sulfato de vincristina), 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[®] (sulfato de vincristina) 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 a droga minimizando o desconforto e a possibilidade de celulite.

A infusão venosa deve ser evitada sempre que possível. Dabaz[®] (sulfato de vincristina) deve ser administrada através de venóclise ou catéter 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[®] (sulfato de vincristina) deve ser finalizada dentro de aproximadamente 1 minuto. As práticas usuais de quimioterapia antineoplásica envolvem o uso simultâneo de várias drogas. Portanto, para obter-se o efeito terapêutico desejado sem aumentar os efeitos tóxicos, devem-se selecionar drogas com diferentes mecanismos de ação e diferentes graus de toxicidade clínica.

Conservar o produto sob refrigeração (2°C - 8°C) e proteger da luz. A solução resultante poderá ser armazenada em geladeira por 14 dias sem perda significativa de sua ação. Dabaz[®] (sulfato de vincristina) pode ser diluído em água destilada ou soro fisiológico em concentrações de 0,01 a 1 mg/mL. Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 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.

POSOLOGIA

As doses usuais de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) são:

Adultos: a dose usual é 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%.

Crianças: a dose usual é 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.

Idosos: são mais propensos aos efeitos neurotóxicos.

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

ADVERTÊNCIAS

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, não devendo ser administrado por via intramuscular, subcutânea ou intratecal. A administração intratecal de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é fatal.

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 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[®] (sulfato de vincristina) seja administrado.

No caso de administração intratecal acidental de Dabaz[®] (sulfato de vincristina), 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 foram evitadas, 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 subaracnóide, 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

continua 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 fólico 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.

Uso durante a gravidez: Dabaz[®] (sulfato de vincristina) pode causar dano fetal quando administrado em pacientes grávidas. Após administração de vincristina, 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 vincristina 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, a vincristina pode induzir efeitos teratogênicos, bem como embriofetalidade com doses não tóxicas ao animal grávido. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Se esta droga for usada 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.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM

ORIENTAÇÃO DO MÉDICO

Uso durante a lactação: Não há estudo que comprove que vincristina seja excretada pelo leite, porém, pelo seu potencial em causar reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar ou não a amamentação ou o tratamento levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

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

PRECAUÇÕES

Como Dabaz[®] (sulfato de vincristina) parece não atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações adequadas, aconselha-se a utilização de drogas mais específicas 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 da utilização concomitante de drogas potencialmente neurotóxicas.

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

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 da droga. Pode ocorrer dispnéia progressiva que necessite de terapia crônica e neste caso, Dabaz[®] (sulfato de vincristina) não deve ser readministrado.

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

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[®] (sulfato de vincristina) 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.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: tem sido demonstrado que vincristina é carcinogênica 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. Fertilidade após o tratamento isolado de vincristina não foi estudada em humanos. Em pacientes submetidos à terapia antineoplásica, especialmente com agentes 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 agentes 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 permanente é remota.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se ter cautela com pacientes que estejam utilizando medicamentos que inibam o metabolismo de isoenzimas hepáticas do citocromo P450, sub família CYP3A, ou em pacientes com disfunção hepática. A administração concomitante de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) e itraconazol (inibidor do metabolismo) causou início prematuro e/ou aumento da gravidade dos efeitos adversos neuromusculares. O uso concomitante de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) com fenitoína pode causar redução dos níveis sanguíneos do anticonvulsivante e consequente aumento da convulsão e o ajuste de dose pode ser necessário baseado na monitoração do nível sanguíneo. A contribuição de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) para essa interação com fenitoína não é certa.

Dabaz[®] (sulfato de vincristina) pode interagir com os seguintes medicamentos:

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.

Asparginase: pode acarretar neurotoxicidade. Aconselha-se que, quando da necessidade de associação com Dabaz[®] (sulfato de vincristina), a asparginase seja administrada após Dabaz[®] (sulfato de vincristina).

Bleomicina: o uso de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 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 Dabaz[®] (sulfato de vincristina) pode potencializar a ação depressora sobre a medula óssea.

Doxorrubicina: o uso com Dabaz[®] (sulfato de vincristina) e prednisona acarreta maior depressão medular, não sendo aconselhável esta combinação.

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

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 das vacinas e/ou diminuir a resposta humoral do paciente à vacina. A imunização de pacientes em tratamento com Dabaz[®] (sulfato de vincristina) 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 agente 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.

REAÇÕES ADVERSAS

Antes da utilização de Dabaz[®] (sulfato de vincristina), 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 o total da droga 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 seqüência 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 desenvolvida ainda alguma

droga que possa reverter às manifestações neuromusculares que acompanham a terapia com Dabaz[®] (sulfato de vincristina). Perda de reflexos tendinosos profundos, pé caído, ataxia e paralisia foram relatados com a continuação do tratamento. Manifestações no nervo craniano, incluindo paralisia isolada e/ou paralisia dos músculos controlados pelos nervos cranianos motores podem ocorrer na ausência de insuficiência motora; os músculos extraoculares e laringeos são os mais comumente envolvidos. Dor maxilar, na faringe, nas glândulas parótidas, nos ossos, nas costas, nos membros inferiores e superiores e mialgias foram relatados, 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

observados convulsões seguidos de coma. Foram relatados também cegueira

cortical transitória e atrofia óptica com cegueira.

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

Gastrentestinais: podem ocorrer obstipação, cólicas abdominais, perda de peso, náuseas, vômitos, ulcerações orais, diarreia, ileo 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. Recomendase um regime profilático rotineiro contra a constipação para todos os pacientes recebendo Dabaz[®] (sulfato de vincristina). Pode ocorrer ileo paralítico, mimetizando o "abdômen cirúrgico", particularmente em crianças pequenas. Este quadro recupera-se com a interrupção temporária do medicamento e com tratamento sintomático.

Renais: foram relatadas poliúria, disúria e retenção urinária devido à atonia da bexiga. Outras drogas conhecidas por causarem retenção urinária (particularmente em idosos) devem ser possível, ser temporariamente suspensas durante os primeiros dias após a administração de Dabaz[®] (sulfato de vincristina).

Hematológicas: Dabaz[®] (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 terapia com Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é iniciada, pode melhorar efetivamente antes do aparecimento da remissão da medula.

Cardiovasculares: hipertensão e hipotensão foram relatados. Quimioterapia que inclui Dabaz[®] (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.

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.

Outras: febre e dor de cabeça.

SUPERDOSE

A superdose de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) pode acarretar uma exacerbação, às vezes fatal, das reações mencionadas anteriormente, uma vez que estas reações tóxicas são dose-relacionadas. Houve morte em crianças menores que 13 anos após receberem 10 vezes a dose recomendada de vincristina. 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 ileo 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 Dabaz[®] (sulfato de vincristina) permaneçam significativamente elevados por, no mínimo, 72 horas.

A maior parte de uma dose intravenosa de Dabaz[®] (sulfato de vincristina) é excretada na bile após uma rápida ligação com os tecidos. A hemodíalise parece não auxiliar no tratamento da superdose já que uma quantidade muito pequena da droga 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.

ARMAZENAGEM

Conservar o produto sob refrigeração (2°C - 8°C) e proteger da luz.

DIZERES LEGAIS

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO.

Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Registro M.S.: 1.5537.0019

Farmacêutico Responsável: Dr. Mariano Valio Dominguez Gonzalez - CRF/SP 39.286

Fabricado por: INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad - Índia.

Importado por: ACCORD FARMACÉUTICA LTDA.

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

Comercializado por:

**LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.**

CNPJ - 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula é constantemente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

403122100

0800 723 9777
sae@accordfarma.com.br
accord

