

MODELO DE BULA DO PRODUTO VUMON[®]

VUMON[®]

teniposídeo

solução injetável

APRESENTAÇÃO / COMPOSIÇÃO

VUMON é apresentado em embalagem com 10 ampolas contendo 50 mg de teniposídeo dissolvidos em 5 ml de solução não-aquosa contendo: N,N-dimetilacetamida 300 mg, álcool benzílico 150 mg, óleo de rícino polioxetilado (Cremofor) 2,5 g, álcool etílico 42,7% (v/v) e ácido maleico para ajuste de pH para aproximadamente 5.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

PARA USO I.V. SOMENTE

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Devido ao fato deste produto ser de uso restrito a hospital ou ambulatório especializado, com emprego específico em neoplasias malignas, e ser manipulado apenas por pessoal treinado, o item **INFORMAÇÕES AO PACIENTE** não consta na bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

VUMON (teniposídeo; também conhecido por VM-26) é um derivado semi-sintético da podofilotoxina usado no tratamento de certas doenças neoplásicas. É um composto neutro lipofílico praticamente insolúvel em água. Deve ser preparado em solventes orgânicos. **VUMON** deve ser administrado por infusão intravenosa, após diluição em veículo injetável apropriado.

AÇÃO

VUMON é uma droga citotóxica fase-específica, que atua no final das fases S ou G2 do ciclo celular, impedindo as células de entrarem em mitose. **VUMON** também produz quebras em uma das fitas ou em ambas as fitas de DNA. O mecanismo de ação parece ser devido à inibição de topoisomerasas do tipo II.

O teniposídeo possui um amplo espectro de atividade antineoplásica **in vivo** contra tumores de roedores, incluindo tumores hematológicos e vários tumores sólidos.

Células resistentes ao etoposídeo apresentaram resistência cruzada completa ao teniposídeo e vice-versa, tanto em estudos **in vivo** quanto **in vitro**, muito embora tenham surgido relatos clínicos ocasionais sugerindo uma falta de resistência cruzada completa.

FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética do teniposídeo parece ser linear em uma faixa de doses. O acúmulo de droga não ocorre após a administração diária durante 3 dias. Não se identificou diferenças maiores na distribuição da droga em adultos e crianças.

Após a infusão intravenosa, a depuração inicial do compartimento central é rápida, com uma meia-vida de distribuição de aproximadamente 1 h. O teniposídeo se liga às proteínas em grandes proporções (> 99%), fato que pode limitar sua distribuição no corpo. Os níveis de teniposídeo no fluido cérebro-espinhal são baixos em relação aos níveis plasmáticos, medidos simultaneamente. A meia-vida terminal média varia de 6 a 20 h, com uma depuração renal calculada em somente cerca de 10% da depuração total. Embora os parâmetros metabólicos do teniposídeo não tenham sido caracterizados, agentes tais como o fenobarbital e a fenitoína, que induzem o metabolismo hepático, parecem aumentar a depuração do teniposídeo (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

INDICAÇÕES

VUMON está indicado no tratamento das seguintes condições, normalmente associado com outros agentes antineoplásicos:

- Linfomas malignos;
- Doença de Hodgkin;
- Leucemia linfoblástica aguda, de alto risco, em adultos e crianças;
- Tumores intracranianos malignos, isto é, glioblastoma, ependimoma, astrocitoma;
- Carcinoma de bexiga;

- Neuroblastoma e outros tumores sólidos em crianças.

CONTRAINDICAÇÕES

VUMON não deve ser administrado em indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade prévia à droga ou a qualquer componente da formulação.

VUMON é contraindicado em pacientes com leucopenia ou trombocitopenia graves.

ADVERTÊNCIAS

VUMON deve ser usado somente por médicos experientes com drogas quimioterápicas para o câncer. A conduta na terapia e em complicações só é possível quando as facilidades de tratamento adequado estão prontamente disponíveis. Pode ocorrer mielodepressão grave, que acarreta infecções ou hemorragia. O hemograma e testes de função renal e hepática devem ser realizados regularmente. O tratamento deve ser interrompido se forem observadas depressão anormal da medula óssea ou alteração das funções renal ou hepática.

Reações anafiláticas com risco de vida têm ocorrido após a administração inicial do teniposídeo ou após exposição repetida.

Usar com cautela em pacientes com doenças hepáticas e/ou renais graves.

Uso na gravidez

VUMON pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Efeitos embriotóxicos e teratogênicos têm sido constatados em ratas prenhes que receberam o teniposídeo. Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Se esta droga for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver sob tratamento, ela deverá ser avisada dos danos potenciais para o feto. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a não fazê-lo.

Como o teniposídeo pode diminuir a fertilidade masculina, a preservação de espermatozoides pode ser considerada para posterior paternidade.

PRECAUÇÕES

VUMON deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento da medula por tumor e em pacientes com função renal ou hepática comprometida.

Acompanhamento regular das contagens de leucócitos e plaquetas deve ser feito durante o tratamento com **VUMON**. Se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 2000 células/mm³ ou a de plaquetas abaixo de 75000 células/mm³, o tratamento deve ser postergado até que a

recuperação da medula óssea seja completa, a menos que estas forem causadas pela doença em si.

Deve-se tomar cuidado para assegurar que as infusões de **VUMON** sejam administradas através de um catéter intravenoso, implantado em posição adequada antes da infusão, uma vez que a administração imprópria pode resultar em extravasamento, necrose e/ou tromboflebite.

Casos de hipotensão têm sido relatados durante a infusão de **VUMON**. Sendo assim, os sinais vitais devem ser monitorizados cuidadosamente durante os primeiros 30-60 minutos após o início da infusão.

A ocorrência de leucemia não-linfocítica aguda foi observada em pacientes tratados com **VUMON** em associação com outros agentes antineoplásicos.

O teniposídeo deve ser considerado um carcinógeno potencial em humanos.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da fertilidade

A droga mostrou ser mutagênica em vários testes de toxicidade genética em bactérias e mamíferos. O teniposídeo provocou mutação de gene em linhagens de células de roedores e danos ao DNA em linhagens de células humanas. Demonstrou-se aberrações cromossômicas em várias culturas histológicas de roedores e humanos.

VUMON tem causado redução da espermatogênese em macacos e cães e diminuição de peso dos testículos e ovários em cães.

Uso para lactantes

Não se sabe se esta droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas o são e devido ao potencial de **VUMON** em causar reações adversas graves em bebês, deve-se tomar a decisão entre interromper a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

Uso na pediatria

VUMON contém álcool benzílico em sua formulação. O álcool benzílico tem sido associado à toxicidade em recém-nascidos. Uma síndrome caracterizada por dificuldade respiratória, "kernicterus", acidose metabólica, deterioração neurológica, anormalidades hematológicas e morte tem ocorrido após a administração de soluções contendo álcool benzílico a bebês prematuros de baixo peso.

Observou-se depressão aguda do sistema nervoso central (SNC), acidose metabólica e hipotensão em pacientes recebendo doses maiores do produto que as recomendadas e naqueles que foram tratados previamente com drogas anti-eméticas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticonvulsivantes, tais como fenobarbital e fenitoína, aumentam a taxa de depuração do teniposídeo, resultando em exposição sistêmica diminuída para uma determinada dose de produto. Doses maiores podem ser necessárias em pacientes em tratamento com anticonvulsivantes.

A tolbutamida, o salicilato de sódio e o sulfametiazol demonstraram deslocar o teniposídeo da ligação com as proteínas **in vitro**. Devido à taxa de ligação às proteínas extremamente alta do teniposídeo, pequenos decréscimos na taxa de ligação poderiam resultar em aumentos substanciais dos níveis de droga livre acarretando em maior efeito e toxicidade.

REAÇÕES ADVERSAS

Toxicidade hematológica

*A mielodepressão é frequentemente limitante da dose, com leucopenia e trombocitopenia ocorrendo 7 a 14 dias após o tratamento com **VUMON**. Sepsis, por vezes fatal, pode ser uma consequência da mielossupressão grave. A recuperação da medula óssea é normalmente completa dentro de 2 a 3 semanas. A leucopenia é mais frequente e mais grave do que a trombocitopenia.*

Relatou-se também anemia e anemia hemolítica imune.

*A ocorrência de leucemia não-linfocítica aguda foi relatada em pacientes tratados com **VUMON** em associação com outros agentes antineoplásicos.*

Toxicidade Gastrintestinal

As principais toxicidades gastrintestinais são náuseas e vômitos, que podem ser controladas com terapia anti-emética. Estomatite/mucosite, anorexia, diarreia, dor abdominal e disfunção hepática também podem ocorrer.

Alopécia

Alta incidência de alopecia tem sido relatada, especialmente em pacientes recebendo múltiplos cursos de terapia.

Hipotensão

*Pode ocorrer hipotensão transitória após a administração intravenosa rápida de **VUMON** (vide **DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO**). Relata-se casos de morte súbita devido à provável arritmia e hipotensão.*

Hipersensibilidade

Reações do tipo anafiláticas caracterizadas por calafrios, febre, taquicardia, broncoespasmo, dispneia, hipotensão e rash têm ocorrido durante ou imediatamente após a administração de VUMON. Estas reações podem ser devido ao Cremophor EL[®], componente do veículo, ou ao teniposídeo em si; podem ocorrer com a primeira dose ou, mais comumente, em pacientes com tumores cerebrais ou com neuroblastoma. A ocorrência de uma reação de hipersensibilidade pode estar relacionada com a exposição repetida e com doses acumulativas. Estas reações normalmente têm respondido prontamente à interrupção da infusão e a administração de agentes pressóricos, corticosteroides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado. Têm sido relatados também rubor, suor, hipertensão e edema.

Dermatológicas

Relata-se casos de urticária com ou sem prurido.

Neurotoxicidade

Tem-se relatado neurotoxicidade, incluindo casos graves de neuropatia devido a uma interação entre o sulfato de vincristina e o **VUMON**. A depressão do sistema nervoso central foi observada em pacientes tratados com doses maiores que as recomendadas (vide **SUPERDOSAGEM**).

Outras

As seguintes reações também têm sido relatadas: infecções, disfunção renal, hipertensão, dor-de-cabeça, confusão e astenia.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

A literatura atual deve ser consultada para a administração de doses específicas e regimes para indicações particulares.

Monoterapia

A dose total por ciclo é de 300 mg/m², administrados num período de 3 a 5 dias. Os ciclos podem ser repetidos a cada 3 semanas ou a partir da recuperação da medula óssea.

A dosagem deve ser ajustada de acordo com a variabilidade individual do paciente e a toxicidade, quando empregado como agente único ou em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Terapia combinada

VUMON tem sido usado em associação com vários outros agentes quimioterápicos. Quando utilizado em combinação com outras drogas mielodepressivas, a dose deve ser reduzida

apropriadamente. O hemograma deve ser monitorizado e, se necessário, avaliações da medula devem ser feitas regularmente.

Populações especiais

Pacientes com Síndrome de Down podem ser particularmente sensíveis à quimioterapia mielodepressora, sendo que modificações de dose devem ser consideradas nestes pacientes.

Preparação e Administração

NOTA: Existem relatos de que materiais de plástico duro feitos com ABS (um polímero composto por acronitrila, butadina e estireno) se decompõem quando expostos a N-N-dimetilacetamida, um dos solventes presentes na formulação de **VUMON**. Este efeito não foi descrito para o teniposídeo em si ou para soluções diluídas do produto.

A fim de se prevenir a extração do plastificante DEHP [di(2-etilexil)ftalato] de recipientes feitos de cloreto de polivinila (PVC), as soluções de **VUMON** devem ser preparadas e administradas através de recipientes de grande volume e de dispositivos que não contém DEHP, tais como os de vidro ou poliolefina.

Imediatamente antes da administração, cada ampola de 5 ml de **VUMON** contendo 50 mg de teniposídeo deve ser diluída com 50, 125, 250 ou 500 ml de solução glicosada a 5% ou com soro fisiológico. Estas diluições resultam em concentrações finais de teniposídeo correspondentes a 1,0, 0,4, 0,2 e 0,1 mg/ml, respectivamente. A solução diluída deverá ser, então, administrada por infusão intravenosa num período mínimo de 30 minutos. Para se reduzir a possibilidade de uma resposta hipotensora, **VUMON não deve ser administrado por injeção em "bolus" ou infusão rápida (vide ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES)**.

É importante assegurar que as extremidades do catéter ou da agulha permaneçam dentro da veia durante a administração, para se evitar extravasamento e possível irritação tecidual (*vide ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES*).

Quando diluídas como recomendado acima, as soluções que contêm 0,1, 0,2 e 0,4 mg/ml de teniposídeo são estáveis, sob iluminação fluorescente normal, por 24 horas em recipientes de grande volume de vidro ou de poliolefina para administração parenteral. Não se recomenda a refrigeração. As soluções de 1 mg/ml de **VUMON** guardadas sob temperatura ambiente e iluminação fluorescente normal são menos estáveis e devem ser administradas em até 4 horas a partir da preparação a fim de minimizar a tendência de precipitação.

NOTA: Qualquer outro tipo de diluente, modo de diluição ou concentrações diferentes podem alterar a estabilidade do produto, resultando na formação de um precipitado. Na evidência de precipitação, a solução não deve ser administrada.

Da mesma forma, a precipitação pode ocorrer quando infusões prolongadas (24 h) de teniposídeo são administradas através de uma variedade de materiais de infusão. Estas infusões e os sistemas de administração devem ser inspecionados frequentemente durante a administração. Soluções de heparina podem provocar a precipitação do teniposídeo. Sendo assim, os dispositivos/tubos de administração devem ser lavados com solução glicosada a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% antes e depois da administração do produto.

As soluções diluídas de teniposídeo devem ser levemente agitadas durante a preparação da solução, conforme necessário; a agitação excessiva pode resultar em precipitação. Nenhuma outra droga deve ser misturada com a infusão de **VUMON**.

PROCEDIMENTOS PARA A MANIPULAÇÃO E O DESCARTE DE DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

É necessário cuidado na manipulação e na preparação da solução de **VUMON**. Se houver contato do produto com a pele, lavar imediatamente e completamente com água e sabão. Se houver contato com membranas mucosas, lavar a região com água por completo.

Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e descarte das drogas anticâncer. Vários guias sobre este assunto já foram publicados.

Deve-se ter cuidado durante a manipulação de produtos anticarcinogênicos. Medidas preventivas devem ser sempre consideradas para evitar exposição ao produto. Isto inclui utilização de equipamentos apropriados, como luvas, e lavagem adequada das mãos após manipulação desses produtos.

SUPERDOSAGEM

Observou-se depressão aguda do sistema nervoso central e hipotensão em pacientes que receberam doses do produto maiores que as recomendadas e que também foram pré-tratados com drogas anti-eméticas.

Não foram estabelecidos antídotos comprovados em caso de superdosagem de **VUMON**. As complicações de uma superdosagem são secundárias à depressão da medula óssea.

ESTABILIDADE

Quando armazenado à temperatura ambiente (25°C) **VUMON** permanece estável até a data de validade indicada na embalagem externa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings; 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. 1999; OSHA. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, eds. 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

nº de lote, data de fabricação e validade : VIDE CARTUCHO.

Reg. MS - 1.0180.0137

Responsável técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Corden Pharma Latina S.p.A.
Via del Murillo, Km 2800
Sermoneta (Latina) - Itália

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Rev0611