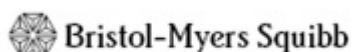




Vumon

Solução injetável

10mg/mL



Vumon®

teniposídeo

10 mg/mL

APRESENTAÇÃO

VUMON (teniposídeo) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável em embalagem com 10ampolas contendo 50 mg de teniposídeo dissolvidos em 5 mL (10 mg/mL) de uma solução não-aquosa.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de VUMON contém 10 mg/mL de teniposídeo, ou seja, 50 mg de teniposídeo dissolvidos em 5 mL de uma solução não-aquosa contendo os excipientes: N,N-dimetilacetamida 300 mg, álcool benzílico 150 mg, óleo de rícino polioxietilado 2,5 g, etanol desidratado 42,7% (v/v) e ácido maleico para ajuste de pH para aproximadamente 5.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VUMON é indicado para o tratamento das seguintes condições, normalmente associado com outros agentes antineoplásicos:

- Linfomas malignos¹;
- Doença de Hodgkin²;
- Leucemia linfoblástica aguda³, de alto risco, em adultos e crianças;
- Tumores intracranianos malignos⁴ como glioblastoma, ependimoma, astrocitoma;

- Carcinoma de bexiga⁵;
- Neuroblastoma e outros tumores sólidos⁶ em crianças.

¹ CID C85.9 – Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado

² CID C81 – Doença de Hodgkin

³ CID C91.0 – Leucemia linfoblástica aguda

⁴ CID C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

⁵ CID C67 – Neoplasia maligna da bexiga

⁶ CID C74 – Neoplasia maligna da glândula supra-renal [Glândula adrenal]; CID C69.2 – Neoplasia maligna da retina; CID C49 – Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e de outros tecidos moles.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Linfomas Malignos

Um estudo fase III envolvendo 346 pacientes portadores de linfoma de alto grau comparou tratamento contendo teniposídeo na dose de 60mg/m² IV a cada quatro semanas, associado à ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona, bleomicina e vincristina (CHVmp/BV) ao esquema ProMACE-MOPP e mostrou resultado de sobrevida global comparável, porém com maior toxicidade aguda para ProMACE-MOPP (Tabela 1).

Estudo de fase III envolvendo 242 pacientes com doença avançada comparou tratamento incluindo teniposídeo na dose de 60mg/m² associado à ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHVP) seguido ou não de interferon alfa e produziu taxa de resposta de 85% e sobrevida em 3 anos de 86% para CHVP seguido de interferon alfa.

Sebban *et al.* (2006) num estudo randomizado avaliaram o tratamento com teniposídeo na dose de 60mg/m² associado à doxorrubicina, ciclofosfamida e prednisona, seguido de tratamento com interferon (CHVP-I – CHVP seguido de interferon) comparado ao tratamento com CHOP seguido de quimioterapia com altas doses com transplante de medula óssea (CHOP-HDT) em 401 pacientes portadores de linfoma folicular. As taxas de resposta global foram semelhantes entre os grupos (79% e 78%). A análise de intenção de tratar após um seguimento de 7,5 anos não demonstrou diferença entre os dois grupos tanto para a sobrevida global ($p=0,53$) quanto para a sobrevida livre de evento ($p=0,11$) (Tabela 1).

Coiffier *et al.* (1999) realizaram um outro estudo randomizado envolvendo 131 pacientes com idade ≥ 59 anos com o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin folicular de mau prognóstico. Os pacientes foram randomizados para receber: o esquema CHVP, com teniposídeo na dose de 60mg/m² a cada 28 dias seguido

de interferon ou fludarabina em monoterapia. Os pacientes tratados com CHVP-Interferon obtiveram uma maior resposta ao tratamento (71% vs 59%), um tempo para progressão maior (sobrevida livre de recidiva, 63% vs 49%) e uma maior sobrevida (77% vs 62%) que aqueles tratados com a fludarabina em monoterapia ($p < 0,05$ para todas as análises) (Tabela 1).

O estudo fase III foi desenvolvido por Bastion *et al.* (1997) utilizando o teniposídeo na dose de 75mg/m² a cada três semanas, associado à ciclofosfamida e prednisona (CVP) comparado ao mesmo esquema CVP associado à pirarrubicina (CTVP), para 453 pacientes idosos com Linfoma Não-Hodgkin. Quarenta por cento dos pacientes obtiveram resposta completa: 47% no CVP e 32% no CTVP ($p = 0,0001$). A média de tempo para falência do tratamento foi de 7 meses para CVP e 5 meses para CTVP ($p < 0,05$). A sobrevida média foi de 13 meses para ambos os grupos, entretanto, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 26% para CVP e 19% para CTVP.

Tabela 1 – Desfecho dos Estudos de VUMON em Linfomas Malignos

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Somers 1994 n= 346	Fase III	OS	CHVmP/BV <i>vs</i> Pro-MACE-MOPP	42% <i>vs</i> 37% p = 0,64
Sebban 2006 n= 401	Fase III	SVLE	n =209 CHVP + INF <i>vs</i> n =192 CHOP + HDT	28% (95% CI 21-34% <i>vs</i> 38% (95% CI 31-45% p = 0,11
Coiffier 1999 n= 131	Fase III	TTF em 2 anos	CHVP + INF <i>vs</i> Fludarabina	63% <i>vs</i> 49% (95% CI 43-56%) p < 0,05

(n) = amostra do estudo; SVLE = sobrevida livre de eventos; OS= sobrevida global; CI = intervalo de confiança; TTF = tempo para falência de tratamento; CHVP = ciclofosfamida, teniposídeo, doxorrubicia e prednisona; INF = interferon α ; HDT = quimioterapia com altas doses (“high dose chemotherapy”); CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicia, vincristina e prednisona; CHVP/BV = CHVP + bleomicina e vincristina; Pro-MACE-MOPP = metotrexato, doxorrubicia, ciclofosfamida, etoposídeo, mecloretamida, vincristina, procarbazina e prednisona.

Doença de Hodgkin

Um estudo fase II incluindo 47 pacientes com doença avançada, avaliou o papel de tratamento com teniposídeo na dose de $60\text{mg}/\text{m}^2$ associado à ciclofosfamida, adriamicina, prednisona, mecloretamina e vincristina num esquema conhecido como MOPP e CAVmP e mostrou 68% de taxa de resposta completa com 86% de sobrevida em 3 anos.

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Wagener 1983 n = 50	Fase II	SVLP	MOPP/CAVmP → RT	86%

SVLP=sobrevida livre de progressão; MOPP = mostarda nitrogenada, vincristina, prednisona e procarbazina; CAVmP = ciclofosfamida, doxorrubicina, VUMON e prednisona; RT = radioterapia

Leucemia Linfoblástica Aguda

Um estudo fase III envolvendo 182 crianças com diagnóstico de LLA, desenvolvido por Evans *et al.* (1998), avaliou o uso de teniposídeo associado ao metotrexato e à citarabina na consolidação, sob dose fixa por superfície corpórea (dose padrão) ou de acordo com a depuração individual de cada fármaco. O teniposídeo foi administrado na dose de $200\text{mg}/\text{m}^2$ nas semanas 7, 19, 31, 45 e 55 de 60. O estudo mostrou 97% de taxa de remissão completa com 83% de sobrevida global em 5 anos.

Sadowitz *et al.* (1993) em outro estudo randomizado avaliaram 105 crianças com recidiva tardia de LLA, comparando dois esquemas distintos de consolidação e intensificação tardia, um deles contendo teniposídeo na dose $150\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 1 e 4 repetido por oito vezes, alternadamente a outros fármacos (ciclofosfamida, mercaptopurina, prednisona, vincristina, metotrexato e citarabina). Cento e dois dos 105 pacientes (97%) apresentaram taxa de segunda remissão completa com 37% de sobrevida livre de eventos em 4 anos (Tabela 2).

O papel do teniposídeo para crianças com LLA com recidiva precoce foi avaliado em estudo fase III por Buchanan *et al.* (2000) que incluiu 297 crianças. A dose de teniposídeo utilizada foi de $150\text{mg}/\text{m}^2$ duas vezes por semana por quatro semanas na fase de consolidação e de $150\text{mg}/\text{m}^2$ a cada duas semanas até completar 96 semanas da fase de manutenção. A taxa de remissão completa foi de 87%, porém com baixo índice de sobrevida livre de eventos a longo prazo.

Um estudo de coorte prospectivo envolvendo 109 adultos com LLA que incluiu teniposídeo na dose de $165\text{mg}/\text{m}^2$ nos dias 1, 4, 8 e 11 dos ciclos 2, 4, 6 e 8 da consolidação, produziu 88% de taxa de remissão completa com sobrevida livre de recaída em 5 anos de 42%.

Tabela 2 – Desfecho do Estudo de Fase III em crianças com LLA

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Sadowitz 1993 n= 105	Fase III	Duração da remissão	Consolidação/intensificação tardia com: Doxorrubicina/prednisona vs Citarabina/teniposídeo	35% vs 33,7% p NS

Tumores Intracranianos Malignos

Um estudo randomizado envolvendo 375 pacientes portadores de glioblastoma multiforme (GBM) e glioma anaplásico, avaliando o papel de dois diferentes esquemas de quimioterapia após radioterapia, mostrou sobrevida média de 17,3 meses e 60 meses para GBM e glioma anaplásico, respectivamente para o grupo tratado com teniposídeo na dose de 60mg/m² por 3 dias associado a nimustina a cada seis semanas, comparado ao esquema com nimustina e citarabina e favoravelmente comparado à controles históricos (Tabela 3).

Estudo fase II com 56 pacientes com GBM sem tratamento prévio, avaliou a combinação de radioterapia e quimioterapia com teniposídeo na dose de 50mg/m² nos dias 1, 2, 3, 22, 23, 24, 43,44 e 45 associado à carboplatina e carmustina e mostrou tempo para progressão de 7,5 meses com sobrevida média de 12,5 meses.

Um estudo fase II incluindo 35 pacientes com GBM refratário, avaliou tratamento com teniposídeo nas doses de 45-70mg/m² por três dias a cada 42 dias associado à nimustina, produzindo sobrevida média de seis meses, com 29% dos pacientes livres de progressão de doença em seis meses.

Tabela 3 – Desfecho de Estudo fase III com tenoposídeo em Glioblastoma Multiforme

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Weller 2003 n = 375	Fase III	Sobrevida média	RT → ACNU + teniposídeo vs ACNU + citarabina	17,3 meses vs 15,7 meses para glioblastoma e 60 meses vs 62,5 meses para glioma anaplásico pNS

RT = radioterapia; ACNU = carmustina; NS = não significativo

Carcinoma de Bexiga

Um estudo fase II incluindo 41 pacientes com doença metastática tratados com teniposídeo na dose de 100mg/m² por dois dias associado à cisplatina a cada 21 dias produziu 51% de taxa de resposta com duração mediana de 6 meses (Tabela 4).

Tabela 4 - Desfecho de Estudo Fase II com Teniposídeo em Carcinoma de Bexiga

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Stoter n = 41	Fase II	Taxa e duração de resposta	CDDP + teniposídeo	51% 6 meses

Neuroblastoma

Um estudo de coorte prospectivo comparou três protocolos para tratamento de 359 crianças com diagnóstico de neuroblastoma estádio IV, sendo que um deles continha teniposídeo na dose de 375mg/m² por 3 dias associado a peptiquimio, ciclofosfamida, vincristina, cisplatina, doxorrubicina e melfalana com regimes de administração distintos. Este estudo mostrou que nos dois protocolos contendo teniposídeo, a taxa de ressecabilidade tumoral após tratamento foi de 50 a 60% aproximadamente, com taxa de resposta de 68% e sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 25% para ambos protocolos com teniposídeo (Tabela 5).

Um estudo fase III envolvendo 134 pacientes com neuroblastoma virgens de tratamento, comparou as taxas de resposta e sobrevida em cinco anos entre tratamento com cisplatina/teniposídeo *versus* ciclofosfamida/doxorrubicina. Este estudo mostrou 22% *versus* 13% de resposta completa favorecendo o braço com teniposídeo ($p=0,17$) e sobrevida em 5 anos de 14% para ambos os braços (pNS) (Tabela 5).

Tabela 5 – Desfechos de Estudos com Teniposídeo em Neuroblastoma

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
De Bernardi 2003 N = 330	Coorte prospectivo	Sobrevida em 5 anos	ICGNB 85 n = 106	28%
			ICGNB 89 n = 65	23%
			ICGNB 92 n = 159	28%
MC Williams 1995 n = 134	Fase III	Sobrevida em 5 anos	Ciclo/Doxo <i>vs</i> CDDP/VM 26	14% para ambos pNS

ICGNB 85 = peptiquimio, ciclofosfamida, vincristina, cisplatina, doxorrubicina, teniposídeo e melfalana; ICGNB 89 = ICGNB 89 com diferente regime de administração; ICGNB92 = desferroxamina, ciclofosfamida, etoposídeo, tiotepa e carboplatina.

Retinoblastoma

Um estudo de coorte retrospectivo incluindo 83 pacientes com comprometimento orbitário, avaliou dois diferentes esquemas quimioterápicos, ambos contendo teniposídeo na dose de 100mg/m² por três dias a cada 3 semanas associado a cisplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina e quimioterapia intratecal em um esquema e o mesmo tratamento acrescido de etoposídeo e ifosfamida em outro período, com sobrevida global em 5 anos variando entre 55 e 60% aproximadamente (Tabela 6).

Tabela 6 – Desfecho de Estudo Retrospectivo com Teniposídeo em Retinoblastoma

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Antoneli 2003 n = 83	Coorte retrospectivo	Sobrevida global em 5 anos	CDDP/VM - 26/doxo/CFM Ou CDDP/VM- 26/Ifo/VP-16	55% a 60%

CDDP = cisplatina; VM-26 = teniposídeo; CFM = ciclofosfamida; VP-16 = etoposídeo;

Ifo = ifosfamida

Sarcoma de Partes Moles

Um estudo de coorte prospectivo recrutando 503 crianças, com idade até 18 anos, portadoras de sarcoma de partes moles, avaliou esquemas de poliquimioterapia que incluíam teniposídeo na dose de 150mg/m² a cada três semanas por dois a seis ciclos, em crianças com baixa resposta a esquema de terapia inicial com ifosfamida, vincristina e actinomicina D. O protocolo era composto, ainda, pelos fármacos ifosfamida, carboplatina, epirrubicina e etoposídeo. Os pacientes com doença estádio III tiveram maior sobrevida na comparação com controle histórico de pacientes tratados com esquema sem o teniposídeo (sobrevida em cinco anos de 60% *versus* 42%) (Tabela 7).

Tabela 7 – Desfecho de Estudo com Teniposídeo em sarcoma de partes moles

Estudo (n)	Método	Desfecho	Tratamento	Resultado
Stevens N= 503	Coorte prospectivo	SV em 5 anos	Protocolo SIOP 89 Vs MMT 84	60% Vs 42% p não citado

MMT = ifosfamida, vincristina e actinomicina D; SIOP 89 = ifosfamida, vincristina, actinomicina D, teniposídeo, carboplatina, epirrubicina e etoposídeo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

VUMON (teniposídeo; também conhecido por VM-26) é um derivado semissintético 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.

Farmacodinâmica

VUMON é um medicamento citotóxico fase-específico, que atua no final da fase S ou início da fase 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 topoisomerase II 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 podem apresentar 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 fármaco não ocorre após a administração diária durante 3 dias. Não foram identificadas diferenças maiores na distribuição do fármaco 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 líquido cefalorraquidiano 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 as vias metabólicas do teniposídeo não tenham sido caracterizadas, agentes tais como o fenobarbital e a fenitoína, que induzem o metabolismo hepático, parecem aumentar a depuração do teniposídeo (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com leucopenia ou trombocitopenia graves.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

VUMON deve ser prescrito somente por médicos que tenham experiência com fármacos quimioterápicos para o câncer. A conduta na terapia e em complicações só é possível quando as instalações de tratamento adequadas estão prontamente disponíveis. Pode ocorrer mielodepressão grave, que pode acarretar infecções ou hemorragia. Tanto o hemograma quanto os 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 morte têm ocorrido após a administração inicial do teniposídeo ou após exposição repetida. Até o momento, não há evidências que sugiram a sensibilidade cruzada entre VUMON e etoposídeo.

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 sejam causadas pela doença maligna 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.

Fertilidade e Uso na gravidez

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.

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

VUMON pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Efeitos embriotóxicos e teratogênicos têm sido constatados em ratas prenhas que receberam o teniposídeo. Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas. Se este medicamento for utilizado 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.

Uso para lactantes

Não se sabe se este fármaco é excretado no leite materno. Como muitos fármacos 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 do medicamento para a mãe.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da fertilidade

Relatou-se a ocorrência de leucemia aguda não linfocítica em pacientes tratados com VUMON, em associação com outros agentes antineoplásicos. O teniposídeo deve ser considerado um carcinógeno potencial em humanos.

O teniposídeo mostrou ser mutagênico 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. Demonstraram-se aberrações cromossômicas em várias culturas histológicas de roedores e humanos.

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

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 de VUMON que as recomendadas e naqueles que foram tratados previamente com medicamentos antieméticos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento - medicamento

Anticonvulsivantes, tais como fenobarbital e fenitoína, aumentam a taxa de depuração do teniposídeo, resultando em exposição sistêmica diminuída para uma determinada dose do 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 plasmáticas *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 do fármaco livre acarretando maior efeito e toxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (25°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Após preparo, manter as soluções diluídas que contêm 0,1mg, 0,2mg ou 0,4 mg/mL de teniposídeo sob iluminação fluorescente normal, por no máximo 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.

Características físicas e organolépticas

VUMON se apresenta como um líquido claro, de coloração fracamente amarela a amarela, essencialmente livre de evidências visíveis de contaminação. É comercializado em ampolas de vidro com anel de ruptura da cor verde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Para segurança e eficácia desta apresentação, VUMON não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

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 outros medicamentos mielodepressivos, a dose deve ser apropriadamente reduzida. 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, portanto, 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 VUMON em si ou para soluções diluídas de VUMON.

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 contêm 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 para um volume final de 50, 125, 250 ou 500 mL com solução glicosada a 5% ou com soro fisiológico (solução injetável de cloreto de sódio 0,9%). 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.

NOTA: Qualquer outro tipo de diluente, modo de diluição ou concentrações diferentes dos descritos acima podem resultar 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 soro glicosado a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% antes e depois da administração de VUMON.

As soluções diluídas de VUMON devem ser levemente agitadas durante a preparação da solução, conforme necessário; a agitação excessiva pode resultar em precipitação. Nenhum outro medicamento deve ser misturado com a infusão de VUMON.

Procedimentos para a Manipulação e o Descarte de Fármacos Antineoplásicos

É necessário cuidado na manipulação e na preparação de produtos antineoplásicos, como as soluções de VUMON. Sempre tomar medidas para prevenir a exposição. Isto inclui equipamento apropriado, tal como usar luvas e lavar as mãos com água e sabão após a manipulação de tais medicamentos. Se houver contato de VUMON 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 dos medicamentos antineoplásicos. Vários guias sobre este assunto já foram publicados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Toxicidade hematológica

A mielodepressão é frequentemente limitada à dose, com leucopenia e trombocitopenia ocorrendo 7 a 14 dias após o tratamento com VUMON. Sepse, 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 antiemética. Estomatite/mucosite, anorexia, diarreia, dor abdominal e disfunção hepática também podem ocorrer.

Alopecia

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 **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Preparação e Administração**). Relatam-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 óleo de rícino polioxietilado, componente do veículo, ou ao teniposídeo em si - e - podem ocorrer com a primeira dose ou, mais comumente, em pacientes com tumores cerebrais ou com neuroblastoma. O risco da ocorrência de uma reação de hipersensibilidade pode estar relacionado com a exposição repetida e com doses cumulativas. Estas reações normalmente têm respondido prontamente à interrupção da infusão e a administração de agentes pressóricos, corticosteróides, anti-histamínicos ou expansores de volume, conforme apropriado. Têm sido relatados também rubor, sudorese, hipertensão e edema.

Dermatológicas

Relatam-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 **10. SUPERDOSE**).

Outras

As seguintes reações também têm sido relatadas: infecções, disfunção renal, hipertensão, cefaleia, confusão e astenia.

As frequências das reações adversas citadas acima não podem ser estimadas pelos dados disponíveis.

A tabela abaixo é apresentada por sistema de classe de órgãos e frequência, conforme as categorias: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10000, < 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$) e, não conhecida (não pode ser definida com base nos dados disponíveis).

EVENTOS ADVERSOS RELATADOS DURANTE A FASE CLÍNICA E A EXPERIÊNCIA DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Sistema de classe de órgão	Frequência	Eventos adversos
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Não conhecida	Falência da medula óssea, leucemia, anemia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios Cardíacos	Não conhecida	Arritmia, taquicardia
Distúrbios gastrintestinais	Não conhecida	Dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, estomatite
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração	Não conhecida	Astenia, calafrios, inflamação da mucosa, edema, pirexia, morte súbita
Distúrbios hepatobiliares	Não conhecida	Função hepática anormal
Distúrbios do Sistema Imunológico	Não conhecida	Reação anafilática, hipersensibilidade
Infecções e Infestações	Não conhecida	Infecção, sepse*
Distúrbios do Metabolismo	Não conhecida	Anorexia

Distúrbios do Sistema Nervoso	Não conhecida	Depressão do nível de consciência, dor de cabeça, neuropatia periférica, neurotoxicidade
Distúrbios Psiquiátricos	Não conhecida	Confusão
Distúrbios renal e urinário	Não conhecida	Insuficiência renal
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	Não conhecida	Broncoespasmo, dispneia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Não conhecida	Alopecia, hiperhidrose, prurido, urticária, rash
Distúrbios Vasculares	Não conhecida	Rubor, hipertensão, hipotensão

*Incluindo casos fatais

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Observou-se depressão aguda do sistema nervoso central, acidose metabólica e hipotensão em pacientes que receberam doses do produto maiores que as recomendadas e que também foram pré-tratados com medicamentos antieméticos.

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

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Somers R, Carde P, Thomas J, Tirelli U, Keuning JJ, Bron D, et al. EORTC study of non-Hodgkin's lymphoma: phase III study comparing CHVmP-VB and ProMACE-MOPP in patients with stage II, III, and IV intermediate- and high-grade lymphoma. Ann Oncol. 1994;5 Suppl 2:85-9.

2. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Leporrier M, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1608-14.
3. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2540-4.
4. Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol.* 1999 Oct;10(10):1191-7.
5. Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol.* 1997 Aug;15(8):2945-53.
6. Wagener DJ, Burgers JM, Dekker AW, Kazem I, van Peperzeel HA, Qasim MM, et al. Sequential non-cross-resistant chemotherapy regimens (MOPP and CAVmP) in Hodgkin's disease stage IIIB and IV. *Cancer.* 1983 Nov 1;52(9):1558-62.
7. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998 Feb 19;338(8):499-505.
8. Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, Wharam MD, Buchanan GR, Rivera GK. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1993 Feb 1;81(3):602-9.
9. Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, Boyett JM, Chauvenet AR, Wagner H, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1166-74.
10. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood.* 1991 Dec 1;78(11):2814-22.

11. Weller M, Muller B, Koch R, Bamberg M, Krauseneck P. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3276-84.
12. Brandes AA, Rigon A, Zampieri P, Ermani M, Carollo C, Altavilla G, et al. Carboplatin and teniposide concurrent with radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: a phase II study. *Cancer.* 1998 Jan 15;82(2):355-61.
13. Glas M, Hundsberger T, Stuplich M, Wiewrodt D, Kurzwelly D, Nguyen-Huu B, et al. Nimustine (ACNU) plus teniposide (VM26) in recurrent glioblastoma. *Oncology.* 2009;76(3):184-9.
14. Stoter G, van Oosterom AT, Mulder JH, de Pauw M, Fossa SD. Combination chemotherapy with cisplatin and VM-26 in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1984 Mar;20(3):315-7.
15. De Bernardi B, Nicolas B, Boni L, Indolfi P, Carli M, Cordero Di Montezemolo L, et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1592-601.
16. McWilliams NB, Hayes FA, Green AA, Smith EI, Nitschke R, Altshuler GA, et al. Cyclophosphamide/doxorubicin vs. cisplatin/teniposide in the treatment of children older than 12 months of age with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Randomized Phase II study. *Med Pediatr Oncol.* 1995 Mar;24(3):176-80.
17. Antoneli CB, Steinhorst F, de Cassia Braga Ribeiro K, Novaes PE, Chojniak MM, Arias V, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer.* 2003 Sep 15;98(6):1292-8.
18. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2618-28.
19. 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.

20. 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.

21. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am. J. Health-Syst. Pharm. 63: 1172-1193, 2006.

22. Polovich M. et al., 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2^a Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Reg. MS - 1.0180.0137

Responsável Técnico:

Dra Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº12.529

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 Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais





Rev0913

VUMON

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2014		10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2012	0784075/12-6	7148 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	30/09/2013	O formato da bula foi adequado à RDC 47/09 e o item DIZERES LEGAIS foi alterado.	VPS	solução injetável 10mg/mL