



**D.T.I.**

**Meizler UCB Biopharma S/A**

**Pó Liófilo**  
**100 mg e 200 mg**

**D.T.I.  
dacarbazina**

**Pó liófilo injetável**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Embalagens com 1 frasco-ampola contendo 100 mg ou 200 mg de dacarbazina.

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 (DOIS) ANOS DE IDADE**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de D.T.I. 100 mg contém 100 mg de dacarbazina e excipientes.

Cada frasco-ampola de D.T.I. 200 mg contém 200 mg de dacarbazina e excipientes.

Excipientes: ácido cítrico e manitol.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

D.T.I. (dacarbazina) é indicado no tratamento de melanoma maligno metastático. Além disto, D.T.I. (dacarbazina) é indicado na doença de Hodgkin, como uma terapia de segunda linha, quando em combinação com outros agentes eficazes.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Melanoma maligno**

A eficácia da dacarbazina no tratamento do melanoma metastático foi avaliada em vários estudos clínicos. Segundo a revisão de Serrone e cols<sup>1</sup>, a monoterapia com dacarbazina determina uma taxa de resposta objetiva de aproximadamente 20%, com uma duração de resposta mediana de 5 (cinco) a 6 (seis) meses e taxas de resposta completa de 5%.

No estudo de Middleton e cols<sup>2</sup>, a dacarbazina na dose inicial de 250 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 (cinco) dias a cada 21 (vinte e um) dias foi administrada a 149 (cento e quarenta e nove) pacientes  $\geq$  18 (dezoito) anos de idade portadores de melanoma metastático avançado cirurgicamente irresecável. Os pacientes deveriam ter doença mensurável e performance status (OMS)  $\leq$  2. Foram excluídos pacientes que já haviam recebido tratamento prévio para doença metastática (exceto radioterapia local), ou que apresentavam metástases em sistema nervoso central (SNC). Na população com intenção de tratamento (ITT), o tempo de sobrevida mediano foi de 6,4 meses e o tempo de sobrevida livre de progressão mediano foi de 1,5 meses. Resposta completa (RC), parcial (RP) e estabilização da doença foram observadas, respectivamente, em 2,7%, 9,4% e 15,8% dos pacientes tratados. Dentre os pacientes respondedores (RC e RP), o tempo de sobrevida global mediano foi de 20 (vinte) meses.

Vários estudos avaliaram regimes de quimioterapia, ou bioquimioterapia, contendo dacarbazina. Legha e cols<sup>3</sup> analisaram a atividade antitumoral e a toxicidade do regime, contendo cisplatina (20 mg/m<sup>2</sup>/d por 4 (quatro) dias), vinblastina (1,6 mg/m<sup>2</sup>/d por 4 (quatro) dias) e dacarbazina (800 mg/m<sup>2</sup> IV no dia 1 (um)) em combinação com interferon alfa (5 x 10<sup>6</sup> U/m<sup>2</sup>/d SC por 5 dias) e interleucina-2 (9 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>/d IV por infusão contínua, por 4 (quatro) dias), repetidos a intervalos de 21 (vinte e um) dias, em 53 (cinquenta e três) pacientes portadores de melanoma metastático com lesões mensuráveis, performance status (ECOG)  $\leq$  2 e sem metástases sintomáticas em SNC. A resposta foi avaliada após dois ciclos, e os pacientes que responderam continuaram o tratamento até um total de seis ciclos. Onze pacientes (21%) alcançaram RC e 23 (vinte e três) pacientes (43%) alcançaram RP, totalizando 64% de resposta objetiva global, a qual teve duração mediana de 6,5 meses. Considerando-se todos os pacientes, o tempo mediano para progressão da doença foi de 5 (cinco) meses e a sobrevida mediana foi de 11,8 meses.

Eton e cols<sup>4</sup> realizaram um estudo clínico de fase III para comparar os efeitos da quimioterapia com cisplatina, na dose de 20 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1-4 e 22-25, vinblastina na dose de 2 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1-4 e 22-25 e dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 22 (CVD), com aqueles da bioquimioterapia sequencial, que consistia no regime CVD (com vinblastina na dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup>) mais interleucina-2 administrada como infusão contínua em 24 (vinte e quatro) horas, na dose de 9 MUI/m<sup>2</sup>, nos dias 5-8, 17-20 e 26-29 e interferon alfa-2b, na dose de 5 MU/m<sup>2</sup> SC, nos dias 5-9, 17-21 e 26-30. Cada curso de tratamento consistia de dois ciclos de 21 (vinte e um) dias de quimioterapia dados em um período de 6 (seis) semanas. Os pacientes foram avaliados a cada 6 (seis) semanas e aqueles com evidência de redução tumoral repetiam o tratamento. Dentre os 190 (cento e noventa) pacientes incluídos, 91 (noventa e um) foram avaliáveis para o regime de bioquimioterapia e 92 (noventa e dois) para o regime de quimioterapia. As taxas de resposta foram de 48% para a bioquimioterapia e 25% para a quimioterapia ( $p=0,001$ ), enquanto o tempo para progressão mediano foi de 4,9 e 2,4 meses, e a sobrevida mediana foi de 11,9 e 9,2 meses, respectivamente. Naqueles pacientes que apresentaram RC ou RP ao tratamento, a sobrevida mediana foi de 18,7 meses no grupo que recebeu bioquimioterapia e 15,4 meses no grupo que recebeu quimioterapia.

Atkins e cols<sup>5</sup> randomizaram 395 (trezentos e noventa e cinco) pacientes portadores de melanoma metastático progressivo com doença mensurável e com performance status (ECOG)  $<$  2 para receber o regime CVD (cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1-4; vinblastina 1,2 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1-4; dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> no dia 1; n=195) isoladamente, ou em combinação com interleucina-2 (9 MUI/m<sup>2</sup> nos dias 1-4) e interferon alfa-2b (5 MU/m<sup>2</sup> nos dias 1-5, 8, 10 e 12; n=200) a cada 21 (vinte e um) dias por um máximo de quatro ciclos. A resposta tumoral foi avaliada após os ciclos 2 (dois) e 4 (quatro) e, a seguir, a cada 3 (três) meses. A taxa de

resposta foi de 19,5% no grupo que recebeu bioquimioterapia, e 13,8% no grupo CVD ( $p = 0,140$ ). A sobrevida livre de progressão mediana foi significativamente mais longa com o regime de bioquimioterapia que com o regime CVD (4,8 versus 2,9 meses;  $p = 0,015$ ), embora isso não tenha se traduzido em vantagem na sobrevida global mediana (9,0 versus 8,7 meses), ou na porcentagem de pacientes vivos após 1 (um) ano (41% versus 36,9%).

#### Doença de Hodgkin:

A eficácia da dacarbazina, como parte do regime ABVD, foi avaliada em vários estudos clínicos, no tratamento da Doença de Hodgkin. Duggan e cols<sup>6</sup> compararam o regime que alterna os esquemas MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) e ABV (MOPP/ABV) com o regime ABVD (doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup>, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> e dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 15) isoladamente em portadores de Doença de Hodgkin avançada. Um total de 856 (oitocentos e cinqüenta e seis) pacientes com doença histologicamente confirmada nos estádios IIIA, IIIB, ou IV, ou que haviam experimentado recidiva após radioterapia foram randomizados para uma das duas modalidades de tratamento. As taxas de remissão completa (76% versus 80%), sobrevida livre de falência em 5 (cinco) anos (63% versus 66%) e sobrevida global em 5 (cinco) anos (82% versus 81%) foram semelhantes entre os grupos ABVD e MOPP/ABV, respectivamente. Uma vez que o regime MOPP/ABV foi associado com maior incidência de toxicidade aguda pulmonar e hematológica (efeitos adversos de outras drogas antineoplásicas), síndrome mielodisplásica e leucemia, os autores concluíram que o regime ABVD deveria ser considerado o regime padrão no tratamento da doença de Hodgkin avançada.

Straus e cols<sup>7</sup> tiveram como objetivo determinar se a combinação de quimioterapia e radioterapia (terapia combinada) era superior à quimioterapia isoladamente em portadores de Doença de Hodgkin nos estádios IA, IB, II A, II B e III A sem massa tumoral. Os pacientes foram randomizados para receber seis ciclos do regime ABVD a cada 28 (vinte e oito) dias isoladamente ou seguido de radioterapia (3600 cGy). Dos 69 (sessenta e nove) pacientes avaliáveis em cada grupo, 94% alcançaram remissão completa. Em 60 (sessenta) meses, a duração da remissão completa e sobrevida global no grupo de terapia combinada versus ABVD isoladamente foram 91% versus 87% e 97% versus 90%, respectivamente, não se evidenciando diferenças estatisticamente significativas entre as duas modalidades de tratamento.

Bonadonna e cols<sup>9</sup> compararam o tratamento com quatro ciclos do regime ABVD seguido por irradiação nodal subtotal, ou por radioterapia da área envolvida em 136 (cento e trinta e seis) pacientes, com doença de Hodgkin nos estádios IA, IB e II A. Remissão completa foi alcançada em 100% e 97% dos pacientes, e as taxas de sobrevida global foram de 96% e 94%, respectivamente. Os autores concluíram que o regime ABVD seguido por radioterapia da área envolvida pode ser considerado uma modalidade de tratamento efetiva e segura na Doença de Hodgkin inicial.

Engert e cols<sup>9</sup> compararam a terapia combinada (dois ciclos de ABVD seguidos por radioterapia estendida) com a radioterapia estendida isoladamente em 650 (seiscientos e cinquenta) pacientes com Doença de Hodgkin recém-diagnosticada nos estádios IA a II B. Após um período de observação mediano de 87 (oitenta e sete) meses, não houve diferenças entre os dois grupos de tratamento, na taxa de RC (95% e 94%, respectivamente) e na sobrevida global (92% e 94%, respectivamente); porém, houve mais recidivas nos pacientes tratados apenas com radioterapia (22%) em relação aos que receberam terapia combinada (3%), o que demonstrou que esta última é mais eficaz que a radioterapia isolada.

Os resultados do tratamento para Linfoma de Hodgkin em pediatria com esquemas quimioterápicos que incluem a dacarbazina tem se mostrado animadores.

Weiner et al<sup>10</sup> conduziram um estudo randomizado empregando 8 ciclos de MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona) e ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), associado ou não a radioterapia em baixas doses, em 183 crianças e adolescentes com estadio II B, IIIA2, IIIB e IV. A remissão completa foi obtida em 90% dos casos após o término dos oito ciclos de quimioterapia. A sobrevida livre de eventos e a sobrevida global estimadas em 5 anos foi de 79% e 92%, respectivamente. A sobrevida livre de eventos em 5 anos para o grupo que recebeu apenas quimioterapia foi de 79%, enquanto para aqueles que receberam também radioterapia foi de 80%, sugerindo que, com o advento da quimioterapia MOPPABVD, a radioterapia em baixas doses não melhora a SLE e a SG nesses pacientes.

Estudo retrospectivo brasileiro avaliou 69 crianças entre 2 e 18 anos (mediada de 11 anos) com doença de Hodgkin. Até 1996, a terapia utilizada era adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina / vincristina, procarbazina, prednisona e adriamicina (ABVD/OPPA). Após 1996, a terapia utilizada foi ABVD. A sobrevida global com resposta completa foi de 94,2%, a SLE foi de 87% e a duração mediana de seguimento de 82 meses (12-332 meses)<sup>11</sup>.

A tabela abaixo compila os resultados do tratamento do linfoma de Hodgkin em pacientes pediátricos com esquemas utilizando dacarbazina<sup>12</sup>.

**Tabela: Resultados do tratamento do linfoma de Hodgkin em pacientes pediátricos com esquemas utilizando dacarbazina**

Quimioterapia	Radioterapia	Estadio	Nº pacientes	Sobrevida livre de eventos	Sobrevida livre de doença	Sobrevida
<b>Stanford</b> 3 MOPP/3ABVD	Sim	I-IV	57	96%	---	93%
<b>St. Jude</b> 4-5 COP(P)/3-4 ABVD	Sim	II-IV	85	---	93%	93%
<b>Pediatric Oncology Group</b> 4 MOPP/4ABVD	Sim	IIB, IIIA2, IIIB, IV	80	80%	---	87%

4 MOPP/4ABVD	Sim	IIB, IIIA2, IIIB, IV	62	77%	---	91%
<b>Children's Cancer Group</b>						
6 ABVD	Sim	III-IV	54	87%	---	90%
12 ABVD	Sim	III-IV	64	87%	---	89%
<b>SFOP MDH-82</b>						
4 ABVD	Sim	I-IIA	79	---	90%	92%
2MOPP/ 2ABVD	Sim	I-IIA	67	---	87%	
3 MOPP/3ABVD	Sim	I-II	31	---	89%	
3 MOPP/3ABVD	Sim	III	40	---	82%	
3 MOPP/3ABVD	Sim	IV	21	---	62%	

Adaptado de Hudson MM, Onciu M e Donaldson SD. Hodgkin Disease. Pizzo PA, Poplack DG, (eds.). Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2010 acesso on line.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Embora o mecanismo de ação exato da dacarbazina seja desconhecido, existem três hipóteses prováveis:

- 1 - inibição da síntese de DNA pela ação como um análogo de purina;
- 2 - ação como um agente alquilante;
- 3 - interação com grupos SH.

#### Farmacocinética

Após administração intravenosa de dacarbazina, o volume de distribuição excede o conteúdo total de água corpórea, o que sugere a localização em alguns tecidos corpóreos, provavelmente o fígado. A curva de desaparecimento no plasma é bifásica, com uma meia vida inicial de 19 (dezenove) minutos e uma meia-vida terminal de 5 (cinco) horas. Em um paciente com disfunções hepática e renal, as meias-vidas foram aumentadas para 55 (cinquenta e cinco) minutos e 7,2 horas, respectivamente.

A excreção cumulativa média de dacarbazina inalterada na urina é 40% da dose injetada em 6 (seis) horas. A dacarbazina está mais sujeita à secreção tubular renal do que à filtração glomerular. Em concentrações terapêuticas, a dacarbazina não se liga apreciavelmente às proteínas plasmáticas. No homem, a dacarbazina é amplamente degradada. Além da dacarbazina inalterada, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) é o maior metabólito da dacarbazina excretado na urina.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida à dacarbazina e/ou aos demais componentes da formulação.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idades**

**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

A depressão hematopoiética é a toxicidade mais comum com dacarbazina e envolve primariamente os leucócitos e plaquetas, embora anemia possa ocorrer algumas vezes. Leucopenia e trombocitopenia podem ser suficientemente graves, para causar a morte. Uma depressão da medula óssea requer cuidadosa monitorização das contagens de leucócitos, eritrócitos e plaquetas.

A toxicidade hematopoiética pode justificar uma suspensão temporária, ou interrupção da terapia com D.T.I. (dacarbazina). Toxicidade hepática acompanhada por trombose da veia hepática e necrose hepatocelular, resultando em morte foi relatada. A incidência de tais reações foi baixa, aproximadamente 0,01% dos pacientes tratados. Esta toxicidade foi observada principalmente quando a dacarbazina foi administrada concomitantemente, com outras medicações antineoplásicas; entretanto, foi também relatada em alguns pacientes tratados somente com dacarbazina. Pode ocorrer anafilaxia após administração de D.T.I. (dacarbazina).

Hospitalização não é sempre necessária; porém, exames laboratoriais adequados devem estar disponíveis. O extravasamento subcutâneo da medicação durante a administração I.V. pode resultar em dano ao tecido e dor de forte intensidade. Dor local, sensação de ardência e irritação no local de injeção podem ser aliviados por aplicação local de compressa quente.

A carcinogenicidade da dacarbazina foi estudada em ratos e camundongos. Lesões endocárdicas proliferativas, incluindo fibrocarcinomas e sarcomas, foram induzidas pela dacarbazina em ratos. Em camundongos, a administração de dacarbazina resultou na ocorrência de angiosarcomas do baço.

**É recomendado que D.T.I. (dacarbazina) seja administrado sob supervisão de um médico qualificado com experiência, no uso de agentes quimioterápicos. No tratamento de cada paciente, o médico deve estudar cuidadosamente a possibilidade de atingir o benefício terapêutico contra o risco de toxicidade.**

A dacarbazina demonstrou ser teratogênica em ratos quando administrada, em doses 20 (vinte) vezes a dose diária humana no 12º dia de gestação. A dacarbazina quando administrada em doses 10 (dez) vezes superiores a humana em ratos machos (2 (duas) vezes por semana por 9 (nove) semanas) não afetou a libido; contudo, as fêmeas acasaladas tiveram maior incidência de reabsorção que os controles. Em coelhos, doses diárias de dacarbazina 7 (sete) vezes a dose diária humana administrada nos 6º - 15º dias de gestação resultaram em anormalidade no esqueleto do feto. Não existiram estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A dacarbazina somente deve ser usada durante a gravidez se o benefício justificar o risco potencial para o feto. Não se sabe se este fármaco é excretado no leite humano. Devido a vários medicamentos serem excretados no leite humano e ao potencial para tumorigenicidade demonstrada pela dacarbazina em estudos em animais, deve ser tomada uma decisão entre continuar a amamentação, ou descontinuação do fármaco, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

#### **Uso na gravidez**

**Categoria de risco D:** O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano; no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves, ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outros fármacos mais seguros.

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

#### **Efeitos sob a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

A dacarbazina pode influenciar a habilidade de dirigir ou operar máquinas devido a seus efeitos sobre o sistema nervoso central e por seu potencial de causar náuseas e vômitos.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Existem relatos de que a dacarbazina, bem como outros antineoplásicos, podem afetar o comportamento de vários fármacos, incluindo: digoxina, anticoagulantes orais, fenitoína, suxametônio, diminuição de resposta a vacinas. A dacarbazina reduz os efeitos da levodopa. Por meio de efeito sinérgico, a dacarbazina aumenta o risco de depressão da medula óssea, quando administrada concomitantemente com placlitaxel, teniposídeo, topotecana e vinorelbina. Recomenda-se cautela quando dacarbazina for administrada com algum desses medicamentos. A dacarbazina é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1), o que deve ser levado em consideração se outras drogas metabolizadas por essas enzimas hepáticas forem coadministradas. Também deve ser evitado o consumo de erva de São João durante o tratamento com dacarbazina (pode causar fotossensibilidade).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2º a 8°C). Não congelar A solução deve ser protegida da luz. Após reconstituição a solução deve ser protegida da luz e utilizada dentro de uma hora.

O prazo de validade do medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

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

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

Este produto apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco, isento de partículas estranhas. Após reconstituição, apresenta-se sob a forma de solução incolor a levemente amarelada isenta de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os frascos ampolas de 100 mg e 200 mg devem ser reconstituídos com 9,9 ml e 19,7 ml, respectivamente, de água para injeção USP (volumes finais de 10 ml e 20 ml, respectivamente). A solução resultante apresenta pH de 3 a 4 e contém dacarbazina na concentração de 10 mg/ml. A dose calculada da solução é retirada com uma seringa e administrada somente por via intravenosa. A solução reconstituída pode ser diluída posteriormente, com 200 a 500 mL de, soro glicosado a 5% ou soro fisiológico 0,9% e administrada como uma infusão IV, durante um período de 30 (trinta) a 60 (sessenta) minutos. Infusões rápidas podem causar irritação venosa. A concentração da solução de dacarbazina infundida não pode ser maior do que 10 mg/mL.

Procedimento para o manuseio adequado e utilização de drogas antineoplásicas devem ser considerados. A solução de dacarbazina é quimicamente incompatível com heparina, hidrocortisona e L-cisteína.

A dacarbazina não deve ser administrada por via oral, subcutânea, ou intramuscular, pois pode causar lesões e dor intensa nos locais de aplicação.

A reconstituição e o manuseio da dacarbazina devem ser feitos por pessoal especializado na manipulação de fármacos antineoplásicos, que deverão usar vestimenta apropriada, como aventais, gorros, máscaras e luvas descartáveis. Deverá ser designada uma área para reconstituição (preferivelmente sob um sistema de fluxo laminar vertical) e a superfície de trabalho deverá ser protegida com papel absorvente descartável. Todos os itens utilizados para reconstituição, administração, ou limpeza deverão ser classificados de alto risco, devendo ser colocados em sacolas fechadas e incinerados. Funcionárias grávidas deverão ser excluídas da

manipulação com este fármaco. Se houver contato do produto com a pele, lavar imediatamente com água e sabão. Se houver contato com membranas mucosas, lavar a região com água.

#### Posologia

##### • Melanoma maligno:

A dosagem recomendada é de 2 a 4,5 mg/kg/dia IV por 10 dias. O tratamento pode ser repetido em intervalos de 4 (quatro) semanas. Uma dosagem recomendada alternativa é de 250 mg/m<sup>2</sup> dia IV por 5 (cinco) dias. O tratamento pode ser repetido a cada 3 (três) semanas.

##### • Doença de Hodgkin:

A dosagem recomendada de dacarbazina no tratamento da Doença de Hodgkin é 150 mg/m<sup>2</sup> por 5 (cinco) dias, em combinação com outras drogas eficazes. O tratamento pode ser repetido a cada 4 (quatro) semanas. Uma dosagem recomendada alternativa é de 375 mg/m<sup>2</sup>, em combinação com outras doses eficazes, nos dias 1 e 15 do curso de tratamento. O tratamento deve ser repetido a cada 4 (quatro) semanas, contando a partir do dia 1 de tratamento.

#### Populações especiais:

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática leves, não é necessário ajuste de dose. Em pacientes com insuficiência renal e hepática combinadas, a eliminação da dacarbazina é prolongada; no entanto, não há reduções de doses validadas.

#### Uso em pacientes idosos:

D.T.I. (dacarbazina) pode ser usado por pessoas acima de 65 (sessenta e cinco) anos de idade desde que sejam observadas as precauções comuns ao produto.

#### Uso pediátrico (acima de dois anos de idade)

A dosagem recomendada de dacarbazina no tratamento da Doença de Hodgkin na população pediátrica é de 375 mg/m<sup>2</sup>, em combinação com outras doses eficazes, nos dias 1 e 15 do curso de tratamento. O tratamento deve ser repetido a cada 4 (quatro) semanas, contando a partir do dia 1 de tratamento.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações tóxicas mais frequentemente observadas são sintomas de anorexia, náusea e vômito. Mais de 90% dos pacientes são afetados com as doses iniciais. Os vômitos persistem por 1 (um) – 12 (doze) horas e são atenuados com fenobarbital e/ou proclorperazina. Raramente, em casos de náusea, ou vômito, houve necessidade de descontinuação da terapia. É muito rara a ocorrência de casos de diarreia. Propõe-se a restrição ao paciente da ingestão de alimentos por 4 (quatro) – 6 (seis) horas, antes do tratamento. A rápida tolerância a esses sintomas sugere que um mecanismo do SNC possa estar envolvido, e geralmente estes sintomas diminuem após o primeiro, ou segundo dia. Alguns pacientes experimentam sintomas semelhantes à gripe, com febre a 39°C, mialgias e mal-estar. Estes sintomas geralmente ocorrem após administração de uma dose única elevada; podem persistir por vários dias e podem acontecer com tratamentos sucessivos. Alopecia, rubor facial e parestesia facial foram observados. Foram relatados poucos casos de anormalidades nos testes de função renal (Achado anormal de exame químico do sangue, não especificado), ou hepática em seres humanos, após a administração de D.T.I. (dacarbazina). Raramente, podem ocorrer reações de fotossensibilidade. Entretanto, estas anormalidades foram constatadas mais frequentemente nos estudos, em animais. Eritemas e exantema urticariforme foram observados com menor frequência, após administração de D.T.I. (dacarbazina).

Os efeitos adversos da dacarbazina são apresentados em ordem de gravidade decrescente na tabela abaixo:

Frequência das Reações Adversas	
<b>Muito comuns</b> <b>&gt;1/10 (&gt;10%)</b>	Anorexia Náuseas e vômitos
<b>Comuns (frequentes)</b> <b>&gt;1/100 e &lt; 1/10 (&gt;1% e &lt; 10%)</b>	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
<b>Incomuns (infrequentes)</b> <b>&gt;1/1.000 e &lt; 1/100 (&gt;0,1% e &lt;1%)</b>	Sintomas semelhantes à gripe (Febre com calafrios; Mialgia) Alopecia Hiperpigmentação Fotosensibilidade
<b>Raras</b> <b>&gt;1/10.000 e &lt; 1.000 (&gt;0,01% e &lt;1%)</b>	Irritação no local da aplicação Eritema, exantema, urticária Reações anafiláticas Insuficiência renal Elevação das enzimas hepáticas Necrose hepática devido à doença venooclusiva do fígado Diarreia Rubor facial Pancitopenia (Hipoplasia medular) Agranulocitose Cefaleia Diminuição da acuidade visual Letargia Convulsões Parestesia cutânea facial
<b>Muitas raras</b> <b>&lt;1/10.000 (&lt;0,01%)</b>	-

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificações em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

A superdose de dacarbazine caracteriza-se por sintomas semelhantes aos eventos adversos causados por este medicamento, porém de intensidade mais grave: reações alérgicas, depressão da medula óssea, náuseas e vômitos, diarreia, anorexia, alopecia, rubor facial, parestesias cutâneas. O tratamento da superdose deve ser feito com terapia de suporte e monitorização da contagem das células sanguíneas. O tempo para ocorrência das contagens mais baixas de leucócitos e plaquetas é de 4 (quatro) semanas.

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

## III) DIZERES LEGAIS

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

M.S. 1.2361.0028

Farmacêutica Responsável: Lenita A. Alves Gnochi CRF-SP: 14.054

Fabricado por: Cipla Limited  
Plot nº S-103 a S-105 e S-107 a S-112  
Verna Indl. Estate, Verna, Salcette  
Goa / Índia

Importado e Distribuído por: Meizler UCB Biopharma S.A.  
Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré  
CEP.: 06455-000 - Barueri - SP  
C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14



0302013031 R3 Rev Agosto 2014

### Referências Bibliográficas:

1. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirtyyear experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 19:21-34, 2000
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 18:158-66, 2000
3. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, Papadopoulos N. Development of a Biochemotherapy Regimen With Concurrent Administration of Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interferon Alfa, and Interleukin-2 for Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 16:1752-9, 1998
4. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, Ring SE, Papadopoulos NE, Plager C, East MJ, Zhan F, Benjamin RS. Sequential Biochemotherapy Versus Chemotherapy for Metastatic Melanoma: Results From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 20:2045-52, 2002
5. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, Sondak VK, Kirkwood JM. Phase III Trial Comparing Concurrent Biochemotherapy With Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine, Interleukin-2, and Interferon Alfa-2b With Cisplatin, Vinblastine, and Dacarbazine Alone in Patients With Metastatic Malignant Melanoma (E3695): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 26:5748-54, 2008
6. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 21:607-14, 2003
7. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, Noy A, Goy A, Yahalom J. Results of a Prospective Randomized Clinical Trial of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine (ABVD) Followed by Radiation Therapy (RT) versus ABVD Alone for Stages I, II, and IIIA Nonbulky Hodgkin Disease. *Blood* 104:3483-9, 2004

8. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Russo AD, Villani F, Valagussa P. ABVD Plus Subtotal Nodal Versus Involved-Field Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin's Disease: Long-Term Results. *J Clin Oncol* 22:2835-41, 2004
9. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Muller R-P, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Diehl V. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol* 25:3495-3502, 2007
10. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2769-79.
11. Morais A, Barros MHM, Rocio H et al. Número de áreas anatômicas envolvidas como preditor de risco no linfoma de Hodgkin em crianças: um estudo retrospectivo. *J Pediatr*. 2009;85(3):236-242
12. Texto do Capítulo 23 (Linfoma de Hodgkin) – Hudson MM, Onciu M e Donaldson SD. *Hodgkin Disease* do livro Pizzo PA, Poplack DG, (edis.). *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers; 2010 acesso on line
16. Texto do Capítulo 10 (General Principles of Chemotherapy) – Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM – do livro Pizzo PA, Poplack DG, (edis.). *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2010 acesso on line

## Histórico de alteração para bula<sup>20</sup>

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	<b>II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE</b> <b>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO</b> <b>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO</b> <b>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO</b> <b>7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO</b> <b>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?</b> <b>III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:</b> <b>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</b> <b>4. CONTRAINDICAÇÕES</b> <b>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</b> <b>8.</b>	VP/VPS	100mg e 200mg

								POSOLOGIA E MODO DE USAR <b>9. REAÇÕES ADVERSAS</b>		
-	-	-	12/02/2014	0112679/14-2	1808 – Notificação da Alteração de Texto de Bula	12/02/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	100mg e 200mg	
-	-	-	27/01/2011	077040/11-0	10272 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/01/2011	Adequação de Bula do D.T.I. conforme Bula Referência do Medicamento	VP/VPS	100mg e 200mg	