DACARBAZINA
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável
200 mg

dacarbazina
Medicamento genérico – Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL
dacarbazina 200 mg - Embalagens contendo 1 frasco-ampola

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

dacarbazina	**200 mg**
excipientes: ácido cítrico, manitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.....	q.s.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A dacarbazina é indicada no tratamento de melanoma maligno metastático. Além disto, a dacarbazina é indicada 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.[1], 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.[2] a dacarbazina na dose inicial de 250 mg/m^2/dia durante 5 (cinco) dias a cada 21 (vinte e um) dias foi administrada a 149 (cento e quarenta e nove) pacientes ≥ 18 (dezoito) anos de idade portadores de melanoma metastático avançado cirurgicamente irressecável. Os pacientes deveriam ter doença mensurável e *performance status* (OMS) ≤ 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.[3] analisaram a atividade antitumoral e a toxicidade do regime, contendo cisplatina (20 mg/m^2/d por 4 (quatro) dias), vimblastina (1,6 mg/m^2/d por 4 (quatro) dias) e dacarbazina (800 mg/m^2 IV no dia 1 (um)) em combinação com intérferon alfa (5 x 10^6 U/ m^2/d SC (subcutâneo) por 5 dias) e interleucina-2 (9 x 10^6 UI/m^2/d IV (intravenoso) 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) ≤ 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.[4] realizaram um estudo clínico de fase III para comparar os efeitos da quimioterapia com cisplatina, na dose de 20 mg/m^2, nos dias 1-4 e 22-25, vimblastina na dose de 2 mg/m^2 nos dias 1-4 e 22-25 e dacarbazina 800 mg/m^2 nos dias 1 e 22 (CVD), com aqueles da bioquimioterapia sequencial, que consistia no regime CVD (com vimblastina na dose de 1,5 mg/m^2) mais interleucina-2 administrada como infusão contínua em 24 (vinte e quatro) horas, na dose de 9 MUI/m^2, nos dias 5-8, 17-20 e 26-29 e intérferon alfa-2b, na dose de 5 MU/m^2 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.[5] 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^2/d nos dias 1-4; vimblastina 1,2 mg/m^2/d nos dias 1-4; dacarbazina 800 mg/m^2 no dia 1; n=195) isoladamente, ou em combinação com interleucina-2 (9 MUI/m^2 nos dias 1-4) e intérferon alfa-2b (5 MU/m^2 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 (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), foi avaliada em vários estudos clínicos, no tratamento da Doença de Hodgkin. Duggan e cols.[6] compararam o regime que alterna os esquemas MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) e ABV (MOPP/ABV) com o regime ABVD (doxorrubicina 25 mg/m^2, bleomicina 10 mg/m^2, vimblastina 6 mg/m^2, e dacarbazina 375 mg/m^2 nos dias 1 e 15) isoladamente em portadores de Doença de Hodgkin avançada. Um total de 856 (oitocentos e cinquenta e seis) pacientes com doença histologicamente confirmada nos estadios III2A, 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.[7] 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 estadios IA, IB, IIA, IIB e IIIA 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.[8] 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 estadios IA, IB e IIA. 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.[9] compararam a terapia combinada (dois ciclos de ABVD seguidos por radioterapia estendida) com a radioterapia estendida isoladamente em 650 (seiscentos e cinquenta) pacientes com Doença de Hodgkin recém- diagnosticada nos estádios IA a IIB. 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 e cols.[10] conduziram um estudo randomizado empregando 8 ciclos de MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazina e prednisona) e ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), associado ou não a radioterapia em baixas doses, em 183 crianças e adolescentes com estadios IIB, 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 MOPP- ABVD, 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)[11].

A tabela abaixo compila os resultados do tratamento do linfoma de Hodgkin em pacientes pediátricos com esquemas utilizando dacarbazina[12].

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

Quimioterapia	Radioterapia	Estadio	N°. Pacientes	Sobrevida livre de eventos	Sobrevida livre de doença	Sobrevida
Stanford						
3 MOPP/3ABVD	Sim	I-IV	57	96%	---	93%
St. Jude						
4-5 COP(P)/3-4 ABVD	Sim	II-IV	85	---	93%	93%
Pediatric Oncology Group						
4MOPP/4ABVD	Sim	IIB, IIIA2, IIIB-IV	80	80%	---	87%
4MOPP/4ABVD	Sim	IIB, IIIA2, IIIB, IV	62	77%	---	91%
Children's Cancer Group						
6 ABVD	Sim	III-IV	54	87%	---	90%
12 ABVD	Sim	III-IV	64	87%	---	89%

4 ABVD	Sim	I-IIA	79	---	90%	92%
2 MOPP/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, (edis.). 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 contra-indicado para menores de 2 anos de idade.

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 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 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 dacarbazina seja administrada 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 12° 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 6° - 15° 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 e/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 paclitaxel, 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 outros fármacos metabolizados por essas enzimas hepáticas forem co-administrados. 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 2ºC a 8ºC). Proteger da luz.
Após reconstituição com água para injeção, o produto se mantém estável durante 8 (oito) horas se armazenado em temperatura ambiente (15ºC – 30ºC) e durante 36 (trinta e seis) horas se armazenado sob refrigeração (2ºC – 8ºC). Proteger da luz.
Após reconstituído, o produto poderá ser diluído em soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%. Após diluição com soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%, o produto se mantém estável por 8 (oito) horas se armazenado em temperatura ambiente (15ºC – 30ºC) e durante 24 (vinte e quatro) horas se armazenado sob refrigeração (2ºC – 8ºC). A solução deve ser protegida da luz.

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 a levemente amarelado, isento de partículas estranhas. Após reconstituição, apresenta-se sob a forma de solução límpida, 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

Modo de usar
O frasco-ampola de 200 mg deve ser reconstituído com 19,7 mL de água para injeção USP (volume final de 20 mL). 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 fármacos antineoplásicos 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^2 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^2 por 5 (cinco) dias, em combinação com outros fármacos eficazes. O tratamento pode ser repetido a cada 4 (quatro) semanas. Uma dosagem recomendada alternativa é de 375 mg/m^2, 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 – A dacarbazina pode ser usada por pessoas acima de 65 (sessenta e cinco) anos de idade desde que sejam observadas as precauções comuns ao produto.

Uso pediátrico (acima de 2 (dois) anos de idade) - A dosagem recomendada de dacarbazina no tratamento da Doença de Hodgkin na população pediátrica é de 375 mg/m^2, 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 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 dacarbazina.

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

Frequência das reações adversas	
Muito comum **>1/10 (>10%)**	Anorexia Náuseas e vômitos
Comum (frequente) **> 1/100 e <1/10 (>1% e < 10%)**	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
Incomum (infrequente) **> 1/1.000 e <1/100 (>0,1% e < 1%)**	Sintomas semelhantes a gripe (Febre com calafrios; Mialgia) Alopecia Hiperpigmentação Fotossensibilidade
Rara **> 1/10.000 e <1.000 (>0,01% e <0,1%)**	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
Muito rara **<1/10.000 (<0,01%)**	-

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

10. SUPERDOSE

A superdose de dacarbazina 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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

M.S.: 1.0646.0184
Farm. Resp.: Farm. Resp.: Maurício Ribeiro Miguel – CRF-SP Nº 26.565

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras.
Taboão da Serra – SP.
CNPJ: 61.282.661/0001-41.
Indústria Brasileira.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/01/2023.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/04/2021

0800 011 3653
SAC

DBZ_PO LIO INJ_VPS_03-0

Referências Bibliográficas:

1. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year 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.
13. 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

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
25/01/2023	NA	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais Reações Adversas (atualização frase VIGIMED)	VPVPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola
20/07/2021	2830551214	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais Reações Adversas (atualização frase VIGIMED)	VPVPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola
28/08/2020	2907380204	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VPVPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola
10/10/2016	2372390/16-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. Resultados de Eficácia	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola
30/10/2014	0973814/14-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação ao template da empresa.	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola

25/09/2014	0798471/14-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Harmonização e adequação de todos os itens das bulas do paciente e profissional de saúde.	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola
25/09/2014	0798378/14-6	10459 – GENÉRICO - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	06/11/2012	0902103/12-5	1418 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/11/2012	Alteração do Farmacêutico Responsável e atualização do número do Serviço de Atendimento ao Consumidor.	VPS	Embalagens contendo 1 frasco-ampola