

VINATIN
sulfato de vimblastina

Solução Injetável
1mg/mL

Cipla Brasil Imp. e Dist. de
Medicamentos Ltda.

MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

VINATIN
sulfato de vimblastina

I- FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Vinatín é uma solução injetável de 1 mg/mL. Apresenta-se em caixa contendo 1 frasco ampola de 10 mL.

USO INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco ampola contém:

sulfato de vimblastina USP	10 mg
cloreto de sódio	90 mg
álcool benzílico	9,4 mg
água para injetáveis	q.s.p. 10 mL

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O sulfato de vimblastina é frequentemente associado a outros agentes antineoplásicos no tratamento das seguintes neoplasias: doença de Hodgkin generalizada (estágio III e IV); linfoma linfocítico (nodular e difuso, pouco ou muito diferenciado); linfoma histiocítico; micose fungoide (estágio avançado); carcinoma de testículo avançado; sarcoma de Kaposi; doença de Letter-Siwe (histiocitose X). Também pode ser utilizado no tratamento de coriocarcinoma resistente a outros agentes quimioterápicos e no carcinoma de mama que não responde a outros agentes terapêuticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vimblastina é considerada um agente específico do ciclo celular, principalmente por sua ação na metáfase da mitose celular. Este efeito citotóxico é, provavelmente, facilitado pela sua habilidade em se ligar à tubulina; no entanto, intermediários reativos também podem ser parcialmente responsáveis pela atividade citotóxica (Gilman *et al.* 1990); (Devita *et al.* 1989)(Young & Koda-Kimble, *et al.* 1988).

Doença de Hodgkin: o tratamento da doença de Hodgkin está baseado no estadiamento da doença. Pacientes com estadiamento inicial são candidatos à quimioterapia, terapia combinada ou radioterapia isolada. Pacientes com estadiamento II a IV ou na presença de sintomas B requerem tratamento combinado de quimioterapia com ou sem radioterapia adicional. **Canellos e colaboradores, 1992** realizaram um estudo randomizado, comparando a efetividade do esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) que foi o tratamento padrão por mais de 20 anos, com os esquemas ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) e MOPP alternado com ABVD. Foram avaliados 361 pacientes com estadiamento IIA a IV. Os esquemas que continham ABVD foram superiores ao MOPP isolado em termos de sobrevida livre de recorrência (50% vs 36%, em um acompanhamento médio de 14 anos) e o esquema de ABVD isolado foi menos tóxico do que os outros esquemas. **Duggan e colaboradores, 2003** conduziram um estudo comparativo entre os esquemas ABVD e MOPP/ABV em 856 pacientes com doença avançada. A eficácia entre os dois esquemas foi equivalente em termos de sobrevida livre de recorrência e sobrevida global, entretanto, o esquema MOPP/ABV revelou-se mais tóxico. **Johnson e colaboradores, 2005** publicaram estudo realizado em 807 pacientes com doença avançada, no qual era comparado o esquema ABVD com outros dois esquemas de quimioterapia que incluíam etoposídeo, clorambucila, vincristina e procarbazona. Com um acompanhamento de 52 meses, a avaliação de sobrevida livre de eventos foi de 75% para o esquema ABVD e também para os outros dois esquemas. A sobrevida global aos três anos foi de 90% para o grupo ABVD e 88% para os outros grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos, entretanto, o esquema ABVD revelou-se menos tóxico, permanecendo até hoje como tratamento padrão para doença de Hodgkin.

Linfoma linfocítico: o uso de vimblastina está indicado como tratamento paliativo do linfoma linfocítico, formas nodular e difusa e bem diferenciado ou indiferenciado (Prod Info Velban(R), vimblastine sulfato, *et al.* 2000).

Grigoletto e colaboradores, 1981 realizaram estudo em 14 pacientes com linfomas linfocíticos difusos, indiferenciados, avançados, utilizando a combinação de doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD). Respostas completas foram alcançadas em 50% dos casos e respostas objetivas em 80%. A toxicidade foi aceitável e não houve ocorrência de morte relacionada ao fármaco. Concluiu-se que o esquema ABVD não é o ideal para tratamento de primeira linha, mas pode ser avaliado em pacientes em que a primeira linha de tratamento não foi efetiva.

Micose fungoide: a micose fungoide é um linfoma de pele e pode ser primário ou uma manifestação secundária de diferentes tipos de linfoma como o histiocítico ou o linfoblástico. O tratamento quimioterápico pode ser feito utilizando alcaloides da vinca, em especial a vimblastina. Entretanto, apesar de regressões muito significativas com o tratamento sistêmico, a quimioterapia não demonstrou o aumento da sobrevida. (Braunwald *et al.* 1990a).

Carcinoma dos testículos: historicamente a vimblastina foi incluída em vários protocolos de tratamento para câncer testicular (Scheulen *et al.* (1980); Samson *et al.* 1980). Regimes terapêuticos sequenciais com vimblastina combinada com outros fármacos como bleomicina, dactinomicina, cisplatina e doxorubicina promoveram boas taxas de resposta (parcial e completa) atingindo níveis de 78% a 88% (Neidhart *et al.* 1980; Scheulen *et al.* 1980). **Einhorn e colaboradores, 1980** avaliaram 19 pacientes com diagnóstico de seminoma disseminado com a combinação de cisplatina, vimblastina, bleomicina com ou sem doxorubicina. Doze pacientes (63%) alcançaram remissão completa com duração mediana de 18 meses. Esses resultados são comparáveis aos alcançados em tumores de testículo não seminomatosos e pode ser utilizada estratégia similar. Protocolos com doses reduzidas de vimblastina (0,2 a 0,4 mg/kg/dose) associada à cisplatina com bleomicina promoveram bons índices de respostas (remissões completas de 71% a 97%) e com baixa toxicidade (Pizzocaro *et al.* 1986; Stoter *et al.* 1986). **Loehrer e colaboradores, 1998** estudaram a efetividade da combinação de vimblastina, ifosfamida e cisplatina (VeIP) em tratamento de segunda linha de pacientes com tumores de células germinativas. Foram avaliados 135 pacientes com doença progressiva após terapia baseada na combinação cisplatina e etoposídeo. Dos pacientes avaliados 67 (49,6%) apresentaram-se livres da doença após o tratamento. Concluíram que o esquema VeIP é capaz de produzir respostas duráveis nesses pacientes.

Sarcoma de Kaposi: Laubenstein e colaboradores, 1984 estudaram a combinação de doxorubicina, bleomicina e vimblastina (ABV) em 31 pacientes com sarcoma de Kaposi epidêmico. A maior parte dos pacientes apresentava doença avançada, infecções oportunistas prévias ou falhas aos tratamentos anteriores. Com um acompanhamento de 24 meses, a duração mediana de resposta foi de oito meses. A taxa de resposta global foi de 84%. **Volberding e colaboradores, 1985** estudaram 38 pacientes portadores de sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome de imunodeficiência. Foram administradas doses semanais intravenosas de vimblastina de 4 a 8 mg; dez pacientes obtiveram resposta objetiva e 19 obtiveram estabilidade da doença durante o tratamento. A toxicidade foi mínima. A terapia alternada de vincristina e vimblastina foi efetiva como paliativa para o sarcoma de Kaposi em pacientes imunossuprimidos. Os pacientes receberam vincristina 2 mg nas semanas ímpares e vimblastina 0,1 mg/kg nas semanas pares. Dos 23 pacientes avaliados, um paciente respondeu completamente e oito parcialmente; sete pacientes mantiveram a doença estável durante o tratamento. O tempo médio de resposta foi de 13 semanas, a duração média da resposta foi atingida em 35 semanas (Kaplan *et al.* 1986).

Doença de Letter-Siwe: a doença de Letter-Siwe, de ocorrência em crianças, é considerada uma histiocitose disseminada, uma forma não usual de linfoma maligno. A apresentação clínica consiste em hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia e hiperplasia generalizada. **Komp e colaboradores, 1977** estudaram 25 crianças com histiocitose X tratadas com ciclofosfamida, vimblastina e prednisona. A resposta completa foi obtida em oito crianças, oito com resposta parcial, duas com doença progressiva e sete não responderam. As respostas nas crianças acima de um ano de idade foram melhores do que as reportadas com agentes únicos. Nas crianças abaixo de um ano de idade a resposta foi muito pobre e a toxicidade muito alta. Vários outros agentes quimioterápicos incluindo vincristina, vimblastina, ciclofosfamida, metotrexato, clorambucila mercaptopurina e prednisona foram utilizados para tratar a doença disseminada e progressiva. A terapia com agentes isolados foi tão efetiva quanto à combinada, atingindo níveis de resposta ao redor de 50% (Braunwald *et al.* 1990a; Behrman *et al.* 1987).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O sulfato de vimblastina é o sal de um alcaloide extraído da *Vinca rosea Linn*, uma planta florescente comum, conhecida como pervinca (mais propriamente conhecida como *Catharanthus roseus G. Don*). O sulfato de vimblastina é um alcaloide dimérico composto dos grupos funcionais indól e di-hidroindól. As evidências físicas e químicas indicam que o sulfato de vimblastina possui um peso molecular de 909,07 e fórmula empírica $C_{46}H_{58}O_9N_4.H_2SO_4$. É um pó branco a quase branco facilmente solúvel em água, solúvel em metanol, fracamente solúvel em etanol e insolúvel em benzeno e éter.

Farmacodinâmica: a vimblastina é um fármaco citotóxico, cujo mecanismo de ação está relacionado com a inibição da formação de microtúbulos no fuso mitótico, resultando em uma parada da divisão celular na metáfase.

Farmacocinética: estudos farmacocinéticos em pacientes com câncer demonstraram uma queda trifásica do nível sérico após injeção intravenosa rápida de vimblastina. A meia-vida inicial, média e final é de 3,7 minutos, 1,6 e 24,8 horas, respectivamente. O volume do compartimento central é 70% do peso corporal, provavelmente refletindo uma ligação tecidual muito rápida aos elementos do sangue. Ocorre extensa reversão da ligação tecidual. Baixas concentrações estão presentes no organismo 48 a 72 horas após a injeção. Foi demonstrado que o metabolismo dos alcaloides da vinca é mediado pelas isoenzimas hepáticas do citocromo P450 CYP3A. A maior via de eliminação da vimblastina é pelo sistema biliar, e também pela urina. Após injeção de sulfato de vimblastina tritiada em pacientes com câncer, 10% da radioatividade foi encontrada nas fezes e 14% na urina, a atividade restante não foi computada. Estudos similares em cães mostraram que após nove dias, 30% a 36% da radioatividade foram detectadas na bile e 17% na urina. Um estudo similar em ratos demonstrou que as concentrações mais altas de radioatividade foram encontradas no pulmão, fígado, baço e rins, duas horas após a injeção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Em casos de hipersensibilidade conhecida ao sulfato de vimblastina ou a qualquer componente de sua formulação. Não deve ser administrada em pacientes com leucopenia ou pacientes com infecção bacteriana.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados na administração: deve ser administrada exclusivamente por injeção ou infusão intravenosa e sob supervisão de um profissional com experiência no uso de agentes quimioterápicos. A administração nas extremidades deve ser feita com cuidado, pois a presença de disfunção circulatória aumenta o risco de ocorrência de trombose. A administração deve ser realizada com muita cautela a fim de evitar infiltração nos tecidos subcutâneos. Em caso de extravasamento, a administração deve ser imediatamente interrompida e a quantidade restante administrada em outra veia. Para dispersar o fármaco e minimizar desconforto e possível lesão tecidual, pode-se aplicar localmente calor e injeção de hialuronidase. Devido à possibilidade de ocorrência de efeitos tóxicos severos, os pacientes devem ser hospitalizados pelo menos durante o início da terapia.

Vinatín, bem como outros alcaloides de vinca, não deve ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intratecal. A administração intratecal pode ser fatal.

Insuficiência hepática: a toxicidade pode estar aumentada na presença de insuficiência hepática.

Mielossupressão: a monitoração frequente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento. Em caso de leucopenia (< 2.000 leucócitos/mm³) após uma dose de vimblastina, o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto aos sintomas de infecção, até que a contagem da série branca tenha retornado a um nível seguro. Pacientes com infiltração de células malignas na medula óssea poderão apresentar leucopenia e trombocitopenia acentuadas após administração de doses moderadas, sendo desaconselhável o uso posterior do fármaco nestes pacientes.

Reações de hipersensibilidade: falta de ar aguda e broncoespasmo grave foram relatados após a administração de alcaloides da vinca. Essas reações foram mais frequentes quando o alcaloide da vinca foi usado em combinação com a mitomicina e podem requerer tratamento agressivo, particularmente se houver disfunção pulmonar preexistente. Estas reações podem se iniciar dentro de minutos ou várias horas após a administração da vinca e podem ocorrer até duas semanas após a dose de mitomicina. Pode ocorrer dispneia progressiva, requerendo terapia crônica. Nestes casos a vimblastina não deve ser readministrada.

Gerai: deve ser evitado o uso de vimblastina em pacientes, principalmente idosos, que apresentem caquexia ou áreas ulceradas na superfície da pele, pois nestas condições a resposta leucopênica ao

fármaco pode estar mais acentuada. Não é aconselhável o uso de pequenas quantidades diárias de vimblastina por longos períodos, mesmo que a dose semanal total resultante seja semelhante àquela recomendada. Pouco ou nenhum efeito terapêutico foi demonstrado quando tais esquemas foram usados. A estrita aderência ao sistema de dose recomendada é muito importante. Em caso de doses elevadas pode ocorrer neurotoxicidade. O risco-benefício do uso de vimblastina deve ser avaliado quando o paciente apresentar as seguintes patologias: catapora (ou exposição recente), herpes zoster, gota ou histórico de cálculo renal, disfunção hepática e infecções.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, por causa das náuseas e vômitos.

Gravidez e lactação: estudos em animais sugerem a possibilidade de efeitos teratogênicos. Os animais que receberam este fármaco no início da gestação apresentaram reabsorção do conceito e os fetos sobreviventes demonstraram deformidades marcantes. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Caso a vimblastina seja utilizada durante a gestação ou a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deverá ser informada sobre os potenciais danos ao feto. Mulheres em idade fértil devem evitar a gravidez. Não se sabe se a vimblastina é excretada no leite humano. Recomenda-se a descontinuação da amamentação durante o tratamento.

Vinatin é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente ao médico em caso de suspeita de gravidez.

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade: foram relatados casos de aspermia em homens. Estudos em animais sugerem a ocorrência de efeitos teratogênicos pela observação de retardo na metáfase e alterações degenerativas nas células germinativas. Foi relatada a ocorrência de amenorreia em algumas pacientes tratadas com a combinação de um agente alquilante, procarbazina, prednisona e sulfato de vimblastina. Esta ocorrência foi relacionada à dose total dos quatro agentes utilizados, sendo frequente a volta das menstruações. A mesma combinação de fármacos, administrada a pacientes do sexo masculino, produziu azoospermia; se houve retorno da espermatogênese, isto não aconteceu em menos de dois anos de remissão sem medicação. Testes em *Salmonella typhimurium* e com o ensaio letal dominante em camundongos não demonstraram mutagenicidade. Anormalidades no esperma foram observadas em camundongos. A vimblastina provocou um aumento na formação micronucleica nas células de medula óssea de camundongos, entretanto, uma vez que inibe a formação do fuso mitótico, não se pode concluir que seja evidência de mutagenicidade. Estudos adicionais em camundongos não demonstraram redução na fertilidade dos machos. Ocorreram translocações cromossômicas nos camundongos machos. Os machos descendentes da primeira geração desses camundongos não eram portadores de translocação heterozigótica. Testes *in vitro* com culturas de células pulmonares de *hamsters* demonstraram alterações cromossômicas, incluindo quebras e trocas de cromátides, enquanto testes usando outros tipos de células de *hamsters* não demonstraram mutação. Não foram observadas quebras e alterações nas análises dos cromossomas das células da medula óssea dos pacientes tratados com vimblastina. Não se sabe ainda como este fármaco afeta a síntese dos ácidos nucleicos. Alguns autores acreditam que não haja interferência e outros acham que a vimblastina interfere no metabolismo dos ácidos nucleicos, não por ação direta, mas possivelmente devido ao distúrbio bioquímico em outras áreas da organização molecular celular. Na exposição de células de hepatoma de ratos em cultura com vimblastina em níveis não citotóxicos não foi observada inibição da síntese de RNA. Resultados conflitantes foram encontrados em outros achados sobre interferência na síntese de DNA. Não há evidência de carcinogenicidade da vimblastina em seres humanos, desde o início de seu uso clínico no final de 1950. Pacientes tratados por doença de Hodgkin desenvolveram leucemia após radioterapia e administração de vimblastina em combinação com outros quimioterápicos, incluindo agentes que se intercalam com o DNA. Não se sabe quanto a vimblastina pode ter contribuído para o aparecimento da leucemia. Dados disponíveis em ratos e camundongos não demonstraram clara evidência de carcinogênese, quando os animais foram tratados com a dose máxima tolerada e com a metade desta dose por seis meses. Esse sistema de teste evidenciou outros agentes como carcinogênicos, enquanto que a vimblastina ficou no grupo de fármacos que causaram leve aumento (1,5-2 vezes) ou a mesma incidência de tumor que o controle.

Uso pediátrico: uma revisão de literatura publicada de 1993 a 1995 mostrou que as doses iniciais de vimblastina em pacientes pediátricos variaram conforme o esquema utilizado e se a administração foi como agente único ou incorporado dentro de um regime quimioterápico particular. Como agente único para tratamento da doença de Letter-Siwe, a dose inicial de vimblastina foi reportada como 6,5 mg/m².

Quando a vimblastina foi usada em combinação com outros agentes quimioterápicos para tratamento da doença de Hodgkin, a dose inicial reportada foi de 6 mg/m². Para carcinomas de células germinativas testiculares, a dose inicial de vimblastina foi reportada como 3 mg/m² em um regime combinado. Modificações de dose devem ser conduzidas pela tolerância hematológica.

Uso em pacientes idosos: não é recomendada a utilização da vimblastina em pacientes idosos com caquexia ou áreas ulcerosas na pele.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: é recomendada redução de 50% na dose de vimblastina nos pacientes com dosagem sérica de bilirrubina direta acima de 3 mg/100 mL. Como o metabolismo e a excreção são principalmente hepáticos, nenhuma modificação é recomendada em pacientes com comprometimento da função renal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vinatín não deve ser combinado com qualquer outra substância química no mesmo recipiente de administração. Pequenos volumes de solução remanescente devem ser descartados imediatamente.

Fenitoína: a administração oral ou intravenosa simultânea de fenitoína com vimblastina pode reduzir a eficácia terapêutica da fenitoína, sendo recomendada monitoração dos níveis séricos da fenitoína e ajuste de dose, se necessário.

Fármacos inibidores das isoenzimas hepáticas do citocromo P450 CYP3A (como eritromicina): essa coadministração pode precipitar o início ou aumento da gravidade das reações adversas (vide “Reações adversas a medicamentos”). Deve ser evitada essa coadministração, se usada concomitantemente, a dosagem de vimblastina deve ser reduzida e sua toxicidade monitorada. É recomendada cautela na administração concomitante em pacientes com disfunção hepática.

Imunossupressores como azatioprima, interferona, cloranfenicol, anfotericina B, colchicina, flucitosina e zidovudina: recomendada cautela no uso concomitante de vimblastina com agentes imunossupressores.

Vacinas: a administração de vacinas com vírus inativado não é recomendada em pacientes sob tratamento com vimblastina, por causa da inibição da resposta imunológica. A eficácia da vacina pode ser baixa e sua administração pode causar uma infecção generalizada.

Bleomicina e cisplatina: o tratamento quimioterápico combinado de vimblastina, bleomicina e cisplatina (VBP) pode causar toxicidade cardiovascular severa com risco à vida. Esta combinação é bastante eficaz no tratamento do câncer de testículo, porém apresenta alto risco de toxicidade.

Mitomomicina: foi relatado aumento da incidência de distúrbios pulmonares (dano pulmonar difuso com infiltrados intersticiais e efusões pleurais) quando dessa coadministração, resultando em dificuldade respiratória e tosse. A combinação de alcaloides da vinca com mitomicina causa reações adversas como dispneia aguda, tosse, dor torácica e broncoespasmo grave, pelo aumento da toxicidade crônica da mitomicina.

Doxorrubicina e alfainterferona 2A: a combinação de vimblastina, doxorrubicina e alfainterferona 2A causa severa trombocitopenia e leucopenia devido à alta toxicidade. Este tratamento não é recomendado para o tratamento de carcinoma de célula renal.

Derivados da platina: maiores cuidados devem ser dispensados quando a vimblastina for administrada com outros antineoplásicos de ototoxicidade conhecida, como os derivados da platina.

Agentes antifúngicos azólicos (itraconazol, cetoconazol e voriconazol): pode resultar no aumento da toxicidade da vimblastina (pode aumentar o risco de neurotoxicidade e íleo paralítico). Deve ser evitada essa coadministração, se usada concomitantemente, a dosagem de vimblastina deve ser reduzida e sua toxicidade monitorada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado sob refrigeração, entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não congelar.

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

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

Vinatin não contém qualquer agente conservante. A fim de evitar a possibilidade de contaminação microbiana, a infusão deve ser iniciada logo após a preparação da infusão ou injeção, e todos os resíduos devem ser descartados.

Vinatin é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vinatin deve ser administrada exclusivamente por via intravenosa (injeção ou infusão). Vinatin deve ser administrada uma vez a cada sete dias. Em adultos, a posologia inicial é de uma dose única de 3,7 mg/m² de superfície corporal, seguida da contagem de leucócitos, para avaliação da sensibilidade individual do paciente ao sulfato de vimblastina. A dose nunca deve ser superior àquela que reduz a contagem de leucócitos para valores próximos de 3.000 células/mm³. A dose recomendada para intervalos semanais deve seguir a tabela abaixo:

Doses	Adultos mg/m ² superfície corporal	Crianças mg/m ² superfície corporal
1ª dose	3,7	2,5
2ª dose	5,5	3,75
3ª dose	7,4	5,0
4ª dose	9,25	6,25
5ª dose	11,1	7,5

A dose poderá ser aumentada sem exceder os valores de 18,5 mg/m² em adultos e 12,5 mg/m² em crianças. A dose não deve ser aumentada após a contagem de leucócitos atingir valores de aproximadamente 3 x 10⁹ células/L (3.000 células/mm³). Para a maioria dos pacientes adultos, a dose semanal máxima está entre 5,5-7,4 mg/m² de superfície corporal. Poderá ocorrer leucopenia com o uso de doses de 3,7 mg/m² de superfície corporal. Alguns pacientes poderão precisar de doses de 11,1 mg/m² de superfície corporal, muito raramente de 18,5 mg/m², não devendo esta dose ser excedida. Outra dose não deve ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a valores de pelo menos 4.000 células/mm³, mesmo que já tenham decorrido mais de sete dias após a última administração. Em alguns casos, a resposta terapêutica pode preceder o efeito leucopênico. Quando isto ocorrer, não há necessidade do aumento subsequente da dose.

Terapia de manutenção: a dose na terapia de manutenção deve ser administrada uma vez por semana, e será a dose imediatamente inferior àquela que reduz a contagem de leucócitos para valores próximos de 3.000 células/mm³. Desta forma, o paciente estará recebendo uma dose máxima que não causa leucopenia. A duração da terapia de manutenção depende da patologia que está sendo tratada e do agente antineoplásico usado em combinação. A terapia de manutenção no tratamento da doença de Hodgkin está sujeita a uma variedade de opções e de duração. O uso prolongado de quimioterápicos na terapia de manutenção envolve vários riscos, entre eles, a ocorrência de doenças infecciosas, esterilidade e a possibilidade de aparecimento de outros tipos de câncer, devido à supressão do sistema imunológico.

Pacientes com comprometimento hepático: recomenda-se redução de 50% na dose de vimblastina quando a dosagem sérica de bilirrubina direta estiver acima de 3 mg/100 mL.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Vinatin não deve ser administrada por via intramuscular, subcutânea ou intratecal. A administração intratecal pode ser fatal.

Antes de sua administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e quanto à descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Podem ser utilizadas seringas com ajuste “Luer-Lock” e de diâmetro interno largo,

para minimizar a pressão e a formação eventual de aerossol. A formação de aerossol pode ser diminuída pela utilização de agulha com respiro durante a preparação. **Vinatín** pode ser administrada por infusão ou injeção intravenosa. É extremamente importante certificar-se de que a agulha ou cateter esteja corretamente colocado na veia, antes que qualquer quantidade de vimblastina seja injetada. A ocorrência de extravasamento nos tecidos adjacentes durante a administração intravenosa poderá causar grande irritação, devendo ser evitada. Em caso de extravasamento, a administração deve ser imediatamente interrompida e a quantidade remanescente introduzida em outra veia. A injeção intravenosa deve durar cerca de um minuto. A administração prolongada (30 a 60 minutos) aumenta a frequência de irritações na veia e o risco de extravasamento. O medicamento não deve ser injetado nas extremidades com circulação comprometida ou potencialmente comprometida por neoplasma, flebites ou varicose devido à possibilidade de ocorrência de trombose.

Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal altamente treinado. Qualquer manipulação deve ser realizada em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada.

Evitar contato acidental da preparação citotóxica com os olhos, pele ou mucosa. Em caso de contato com pele e mucosas, deve-se lavar imediatamente a pele com água e sabão ou enxaguar a mucosa com água em abundância. Qualquer preparação citotóxica não deve ser manipulada por funcionárias que possam estar grávidas.

Todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser descartados de maneira adequada e cuidadosa.

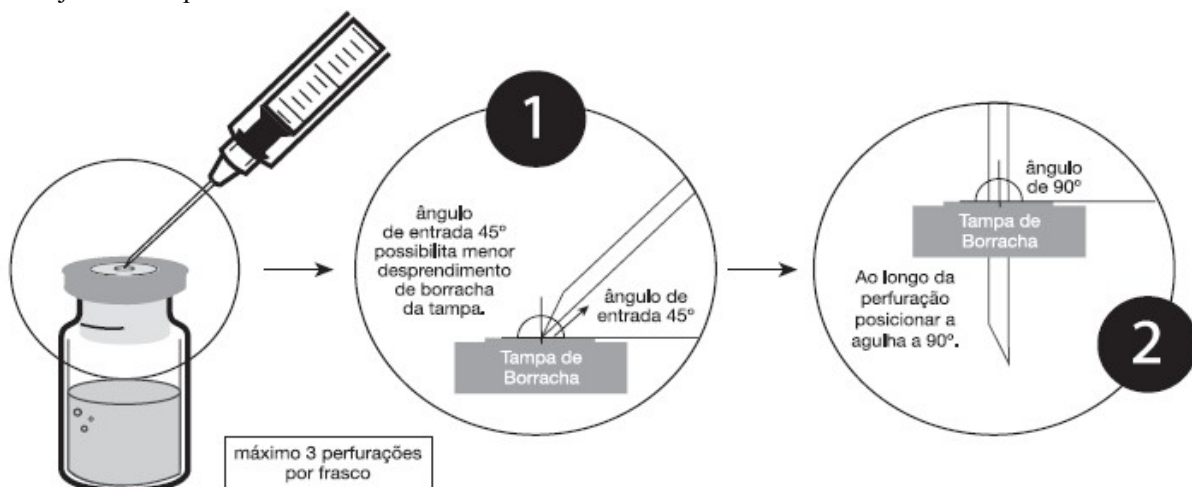
Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias e a área contaminada limpa com uma solução de hipoclorito de sódio 10%. O local deve ser lavado com bastante água. O material utilizado deve ser descartado em contêineres e/ou sacos plásticos duplos, próprios para o descarte. O rótulo deve conter os seguintes dizeres: LIXO TÓXICO PARA INCINERAÇÃO. A incineração deve ser a 1100°C.

Preparação para administração intravenosa: **Vinatín** pode ser diluída em solução fisiológica 0,9% ou soro glicosado 5%. Entretanto, não é recomendada a diluição em grandes volumes de diluente (100 a 250 mL) e não deve ser realizada infusão prolongada (mais que 30 a 60 minutos) tendo em vista o risco aumentado de extravasamento.

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
3. Perfurar a tampa de borracha de **Vinatín** dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90° (figura abaixo);
4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
5. É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
6. A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa

comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Antes da administração de vimblastina, o paciente deve ser alertado da possibilidade de sintomas indesejáveis. No geral, a incidência de reações adversas relativas ao uso de vimblastina é dose dependente. Com exceção de alopecia, leucopenia e manifestações neurológicas, as reações adversas não persistem, geralmente, por mais de 24 horas. Os efeitos neurológicos não são comuns, mas quando ocorrem, tem frequência de mais de 24 horas. A reação adversa mais comum é leucopenia, normalmente dose dependente.

Hematológicas: a leucopenia é uma reação adversa clinicamente esperada, sendo o número de leucócitos um fator importante para a terapia com este fármaco (dose limitante). Este quadro clínico não é permanente e os leucócitos retornam aos níveis normais após o período de indução da leucopenia pelo fármaco. O período de maior supressão dos leucócitos pode ocorrer cinco a dez dias após o último dia de administração do fármaco. A recuperação completa dos leucócitos ocorre entre 7-21 dias. Na terapia de manutenção com utilização de pequenas doses de vimblastina, a leucopenia pode não ser detectada. Apesar da contagem de plaquetas não se alterar significativamente, pacientes previamente tratados com radiação ou com outros medicamentos oncológicos podem apresentar trombocitopenia. Quando não há tratamento prévio com quimioterapia ou radiação, raramente ocorre trombocitopenia, mesmo no caso de significativa leucopenia decorrente da vimblastina. Geralmente, o quadro de trombocitopenia é revertido em poucos dias. O efeito da vimblastina sobre as hemácias e hemoglobina, geralmente não é significativo quando não há tratamento conjunto com outros fármacos e terapias, no entanto, os pacientes com doenças malignas podem apresentar anemia mesmo na ausência de qualquer terapia.

Dermatológicas: a ocorrência de alopecia é comum. Quando ocorre, geralmente não é total e, em alguns casos, os cabelos nascem novamente durante a terapia de manutenção. Também podem ocorrer fotossensibilidade, necrose epidérmica e erupções cutâneas.

Gastrintestinais: constipação, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, íleo paralítico, ulceração da boca, faringite, diarreia, enterocolite hemorrágica, sangramento de úlcera péptica já existente e sangramento retal. Náuseas e vômitos, geralmente podem ser controlados facilmente com agentes antieméticos.

Neurológicas: parestesia, perda dos reflexos tendinosos profundos, neurite periférica, depressão mental, dor de cabeça e convulsões. O tratamento com alcalóides da vinca pode resultar raramente em dano vestibular e auditivo do oitavo nervo cranial. Manifestações incluem surdez parcial ou total, que podem ser temporárias ou permanentes, e dificuldades de equilíbrio incluindo desmaios, nistagmo e vertigem. Cuidado particular deve ser tomado quando da terapia combinada de vimblastina com outros agentes conhecidamente ototóxicos, como os compostos com platina.

Cardiovasculares: hipertensão. Efeitos cardíacos como infarto do miocárdio, angina pectoris e anormalidades transitórias do ECG relacionadas à isquemia coronária, foram reportados raramente. Casos inesperados de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foram relatados em pacientes sob tratamento poliquimioterápico com vimblastina, bleomicina e cisplatina. Síndrome de Raynaud também foi relatada com essa combinação. Foram registrados casos de neuropatia autônoma cardiovascular com variações anormais da frequência cardíaca e pressão arterial com a utilização da vimblastina.

Pulmonares: dano pulmonar difuso, caracterizado por infiltração intersticial e efusão pleural, resultando em dificuldade respiratória, broncoespasmos e tosse, foram descritos após o tratamento com vimblastina em associação com a mitomicina. A reação adversa pode ocorrer minutos ou várias horas após administração da vimblastina ou até duas semanas após a dose da mitomicina. Nos casos de dispneia progressiva é necessário o tratamento crônico e a vimblastina não deve ser readministrada. Fibrose intersticial, hiperplasia alveolar e septal e edema intra-alveolar foram observados em exames histológicos.

Renal/genitourinária: retenção urinária relacionada à neuropatia autonômica. Aspermia, oligospermia, reversíveis com duração típica de 6-24 meses.

Reação no local da injeção: o extravasamento durante a injeção intravenosa pode levar à celulite e flebite, e se a quantidade extravasada for grande, poderá ocorrer necrose local. Para aliviar a irritação do tecido afetado pelo extravasamento pode ser administrada localmente injeção de hialuronidase e aquecimento moderado na região afetada, a fim de auxiliar a dispersão do fármaco e minimização do desconforto.

Outras reações: dores musculares, nos ossos, na mandíbula, e no local do tumor; mal-estar, fraqueza, tonturas, vesiculação da pele, hipertensão e síndrome de Raynaud foram relatados durante a terapia com vimblastina combinada à bleomicina e cisplatina no tratamento do câncer do testículo. Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético foi relatada com doses de vimblastina maiores que as recomendadas.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas clínicos: os sintomas de superdose parecem extensões da ação farmacológica da vimblastina. Como a principal via de excreção da vimblastina é através do sistema biliar, a toxicidade do fármaco poderá ser potencializada nos pacientes com insuficiência hepática. Os possíveis sintomas de toxicidade são os listados no item “Reações adversas a medicamentos”.

Monitoramento: o tratamento sintomático e de suporte deve ser instituído. Deve ser dada atenção especial à prevenção e ao tratamento de possíveis infecções secundárias e à leucopenia persistente.

Recomendações: prevenção de efeitos adversos da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético; administração de um anticonvulsivante; prevenção de íleo adinâmico; monitoramento do sistema cardiovascular; avaliação hematológica diária para orientar solicitações de transfusões e avaliação do risco de infecção. O principal efeito de doses excessivas de vimblastina é a miolessupressão. Não há informações sobre a eficácia da diálise ou de colestiramina para o tratamento de superdose. O sulfato de vimblastina no estado seco é absorvido de forma irregular e imprevisível pelo trato gastrointestinal após a administração oral. A absorção da solução oral não foi estudada. Caso a vimblastina tenha sido administrada por via oral por engano, deve ser administrada uma suspensão de carvão ativado com água e posteriormente um laxante. Não há informações sobre o uso de colestiramina nesta situação. Os sintomas de superdose são proporcionais à quantidade de vimblastina. A dose de vimblastina que resulta em trombocitopenia, leucopenia e depressão da medula ou dos precursores da medula deve ser considerada como situação de risco à vida. As infusões consecutivas diárias podem ser mais tóxicas do que a administração da mesma quantidade total por infusão intravenosa rápida, a superdose ocorre durante o uso prolongado. Em camundongos a dose letal média é de 10 mg/kg do peso, em ratos é 2,9 mg/kg. A dose oral letal em ratos é 7 mg/kg. No caso de superdose, deve ser realizado monitoramento rigoroso e a manutenção dos sinais vitais, determinação de gasometria e eletrólitos séricos, entre outros exames. A absorção do fármaco pelo trato gastrointestinal pode ser reduzida com a administração de carvão ativado, mas em alguns casos a indução do vômito ou lavagem gástrica são mais efetivas. Doses seguidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de alguns fármacos. A segurança das vias aéreas do paciente durante o esvaziamento gástrico ou administração do carvão ativado devem ser observadas.

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

III- DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. nº: 1.1541.0006

Farmacêutico Responsável:
Luiz H. Yamashita Raminelli
CRF-SP: 47775

Fabricado por:
Cipla Ltd.

Plot nº, S-103 to S-105 & S-107 to S-112
Verna Indl. Estate, Verna, Salcette
Goa / Índia

Registrado e Importado por:

Cipla Brasil Imp. e Dist. de Medicamentos Ltda.
Estrada da Lagoinha, 489 – Bloco 02
CEP.: 06730-000 – Vargem Gde. Pta. - SP
C.N.P.J.: 18.268.051/0001-64

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

SAC: 0800-725 0444



Vinatin_BU_VPS_VS_01_Abril_2021

Histórico de Alteração da Bula

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 da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/12/2017	2330080/17-9	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	14/06/2017	1204933/17-6	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	21/08/2017	Inclusão de texto de bula.	VP/VPS	1MG/ ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 10 ML
23/04/2021		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2021	Item 9. Reações Adversas para inclusão de frase obrigatória conforme estabelecido pela RDC 406/2020.	VPS	1MG/ ML SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 10 ML