

VELBAN®
sulfato de vimblastina



Pó liofilizado para solução injetável
10 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VELBAN®

Nome genérico: sulfato de vimblastina

APRESENTAÇÃO

VELBAN® 10 mg: cada frasco-ampola contém 10 mg de sulfato de vimblastina na forma de pó liofilizado para solução injetável. Embalagem com 1 frasco-ampola.

USO EXCLUSIVO POR VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

VELBAN® 10 mg: cada frasco-ampola contém 10 mg de sulfato de vimblastina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VELBAN® é indicado no tratamento de:

1) Neoplasias que respondem com maior frequência:

- Doença de Hodgkin generalizada (estádios III e IV, modificação Ann Arbor do sistema Rye de estadiamento).
- Linfoma linfocítico (nodular e difuso, bem e mal diferenciado).
- Linfoma histiocítico.
- Micoses fungoides (estádios avançados).
- Carcinoma avançado dos testículos.
- Sarcoma de Kaposi.
- Doença de Letterer-Siwe (histiocitose X).

2) Neoplasias que respondem com menor frequência:

- Coriocarcinoma resistente a outros agentes quimioterápicos.
- Carcinoma de mama que não responde a cirurgia endócrina adequada e a terapia hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os princípios quimioterápicos atuais para diversos tipos de câncer incluem a administração concomitante de diversos agentes antineoplásicos, melhorando o efeito terapêutico e evitando a toxicidade aditiva. Esses princípios quimioterápicos têm sido aplicados na Doença de Hodgkin e em Tumores Germinativos de Testículo avançados, devido à maior porcentagem de resposta à terapia combinada em relação à terapia com apenas um agente antineoplásico.

Doença de Hodgkin avançada tem sido tratada com sucesso com vários regimes de múltiplas drogas que incluem sulfato de vimblastina. Pacientes que tiveram recorrência após tratamento com o programa MOPP (mostarda nitrogenada, sulfato de vincristina, prednisona e procarbazina) também responderam à terapia com múltiplas drogas que incluem o sulfato de vimblastina. Um protocolo utilizando a ciclofosfamida no lugar da mostarda nitrogenada e sulfato de vimblastina no lugar de sulfato de vincristina é uma terapia alternativa para pacientes com Doença de Hodgkin avançada sem tratamento anterior. Em Tumores Germinativos de Testículo avançados, melhores resultados clínicos são alcançados quando o sulfato de vimblastina é administrado concomitante a outros agentes antineoplásicos. Quando o sulfato de vimblastina é administrado de 6 a 8 horas antes da administração da bleomicina, esta tem seu efeito otimizado. Esse esquema permite que mais células fiquem paradas na metáfase, fase do ciclo celular em que a bleomicina é ativa.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: o sulfato de vimblastina é o sal de um alcaloide extraído da *Vinca rosea* Linn, uma planta fluorescente comum, conhecida como pervinca (mais propriamente conhecida como *Catharanthus roseus* G. Don.). Anteriormente o nome genérico era vincaleucoblastina, abreviado VLB. Quando células em proliferação foram tratadas com esta preparação *in vitro* ficaram retidas na metáfase.

Farmacocinética:

Absorção: a vimblastina é absorvida de forma imprevisível pelo trato gastrintestinal. Deve ser administrada via intravenosa direta para apresentar ação terapêutica.

Distribuição: após administração intravenosa é rapidamente distribuída do sangue ao tecido. O sulfato de vimblastina não penetra bem no líquido cefalorraquídiano.

Eliminação: estudos farmacocinéticos em pacientes com câncer demonstraram uma queda trifásica do nível sérico após uma

injeção intravenosa rápida de sulfato de vimblastina. A meia-vida inicial é de 3,7 minutos, a meia-vida média é de 1,6 hora e a meia-vida final é de 24,8 horas. Baixas concentrações estão presentes no organismo 48 a 72 horas após a injeção. Como a principal via de excreção é o sistema biliar, a toxicidade dessa droga pode ser aumentada quando há diminuição da função hepática. Foi demonstrado que o metabolismo dos alcaloides da vinca é mediado por isoenzimas hepáticas do citocromo P450 na subfamília CYP 3A. Esta via metabólica pode estar prejudicada nos pacientes com função hepática diminuída ou que estão utilizando concomitantemente potentes inibidores destas isoenzimas como a eritromicina, o que causaria um aumento da toxicidade do sulfato de vimblastina. Após injeção de vimblastina tritiada em pacientes cancerosos, 10% da radioatividade foram encontradas nas fezes, 14% na urina e a atividade restante não foi computada. Estudos similares em cães mostraram que após 9 dias, 30 a 36% da radioatividade foram detectadas na bile e 12 a 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.

Farmacodinâmica:

Dados experimentais indicam que o sulfato de vimblastina tem uma ação diferente de outros agentes antineoplásicos conhecidos. Estudos em culturas de células indicam uma interferência no metabolismo de aminoácidos, e os testes *in vivo* tendem a confirmar os testes *in vitro*. Outros estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o sulfato de vimblastina age na fase M da divisão celular resultando em células atípicas. No entanto, as respostas terapêuticas não são completamente explicadas pelas alterações citológicas.

O ácido glutâmico e o triptofano podem reverter a ação antitumoral. Também tem sido observado que, em ratos, o ácido glutâmico e o ácido aspártico possuem um efeito protetor quando doses letais de sulfato de vimblastina são administradas. Outros estudos indicam que o sulfato de vimblastina possui um efeito sobre a produção da energia celular necessária para a mitose e interfere na síntese do ácido nucleico. O mecanismo de ação do sulfato de vimblastina está relacionado com a inibição da formação de microtúbulos no fuso mitótico, resultando em uma parada da divisão celular na metáfase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VELBAN® é contraindicado em pacientes com granulocitopenia, a menos que seja resultante da doença que está sendo tratada. Não deve ser utilizado em pacientes com infecções bacterianas vigentes. Estas infecções devem ser controladas antes do início do tratamento com **VELBAN®**.

Uso na gravidez: categoria de risco D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

O sulfato de vimblastina só deve ser administrado a mulheres grávidas quando realmente necessário. Mulheres férteis devem ser avisadas para evitar a gravidez. Se esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, deverá ser avisada do risco potencial para o feto.

A informação sobre o uso de sulfato de vimblastina na gravidez é muito limitada. Estudos com sulfato de vimblastina em animais sugerem que podem ocorrer efeitos teratogênicos. O sulfato de vimblastina pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Animais de laboratório que receberam esta droga no início da gravidez sofreram reabsorção do conceito e os fetos sobreviventes demonstraram deformidades marcantes. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração intratecal de sulfato de vimblastina geralmente resulta em morte. Se ocorrer administração intratecal acidental, intervenção neurocirúrgica imediata é requerida para prevenir paralisia ascendente que leva à morte.

Em pequeno número de pacientes, paralisia com risco de morte e morte subsequente foram evitadas, mas resultaram em sequelas neurológicas devastadoras, com recuperação limitada posteriormente.

Se sulfato de vimblastina for administrado erroneamente através da via intratecal, o tratamento a seguir deve ser feito imediatamente:

- 1) Remover o máximo possível do líquido cefalorraquiano, de forma segura, através de punção lombar.
- 2) Inserir um cateter epidural no espaço subaracnóide, via espaço intervertebral acima da punção lombar, e irrigar o líquido cefalorraquiano com Solução de Ringer Lactato. Se possível, adicionar 25 mL de plasma fresco congelado a cada litro de Solução de Ringer Lactato.
- 3) Inserir dreno intraventricular ou cateter por neurocirurgião e continuar a irrigação do líquido cefalorraquiano com fluido removido da punção lombar, conectado a um sistema fechado de drenagem. A Solução de Ringer Lactato deve ser administrada através de infusão contínua a 150 mL/h ou a 75 mL/h quando o plasma fresco congelado for adicionado como acima mencionado.

A taxa de infusão deve ser ajustada para manter o nível de proteína no líquido cefalorraquidiano em 150 mg/dL.

As seguintes medidas têm sido usadas em adição, mas podem não ser essenciais:

- Administração de 10 g de ácido glutâmico, via intravenosa, por 24 horas, seguidos por 500 mg, três vezes ao dia, via oral, por um mês.

- Administração de 100 mg de ácido folínico por via intravenosa direta, seguido de infusão intravenosa a 25 mg/h por 24 horas e posteriormente da administração de doses de 25 mg, via intravenosa direta, a cada 6 horas por uma semana.
- Administração de 50 mg de piridoxina (vitamina B6) a cada 8 horas, por infusão intravenosa por 30 minutos.

A utilidade dessas medidas na redução da neurotoxicidade não é clara.

Função hepática diminuída: pacientes com função hepática diminuída (bilirrubina acima de 3 mg/dL) devem ter a dose diminuída (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Paciente com insuficiência hepática: toxicidade da vimblastina pode ser aumentada na presença de insuficiência hepática.

Toxicidade neurológica: embora não comum ou permanente, pode ser um incômodo.

Leucopenia: pode alcançar níveis perigosamente baixos após a administração de doses mais altas que as recomendadas, portanto é importante seguir o esquema de doses recomendado na posologia. Se ocorrer leucopenia após uma dose de sulfato de vimblastina, o paciente deve ser observado cuidadosamente para notar evidências de infecção até que a contagem da série branca tenha retornado a um nível seguro.

Antes da administração de sulfato de vimblastina deve-se fazer a contagem de células sanguíneas, que deve ser repetida periodicamente. A depressão na contagem de leucócitos é dependente da dose. Se os leucócitos caírem para menos de 3.000/mm³ é prudente descontinuar o tratamento e administrar antibióticos profilaticamente.

No período de 5 a 10 dias após a administração da dose observa-se o máximo da queda dos leucócitos. A recuperação dos níveis anteriores ao tratamento é geralmente observada 7 a 14 dias após a administração da dose. Esses efeitos serão exacerbados quando houver danos na medula óssea e também com doses maiores que as recomendadas (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Não se sabe se a presença da droga ou de seus metabólitos no sangue ou nos tecidos interfere nos testes laboratoriais clínicos.

Caquexia ou áreas ulceradas na superfície da pele: quando surgirem, poderá haver uma resposta leucopênica mais acentuada à droga. Pessoas idosas sofrendo uma dessas condições devem evitar o uso de sulfato de vimblastina.

Varicela ou Herpes zoster: risco de doença generalizada grave em pacientes previamente expostos a esses patógenos.

Pacientes com infiltração de células malignas na medula óssea: as contagens de leucócitos e plaquetas nesses pacientes têm algumas vezes caído precipitadamente após doses moderadas de sulfato de vimblastina, sendo desaconselhável o uso posterior do medicamento em tais pacientes.

Disfunção pulmonar pré-existente: pacientes com disfunção pulmonar pré-existente podem estar particularmente suscetíveis às reações adversas pulmonares da vimblastina (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Dispneia aguda e broncoespasmo grave: têm sido relatados após a administração de alcaloides da vinca. Essas reações têm ocorrido mais frequentemente quando o alcaloide da vinca foi usado em combinação com a mitomicina-C e pode requerer tratamento agressivo particularmente se houver disfunção pulmonar pré-existente. O início da reação pode ser dentro de minutos ou várias horas após o alcaloide da vinca ter sido injetado e pode ocorrer até duas semanas após a dose de mitomicina-C. Pode ocorrer dispneia progressiva. Sulfato de vimblastina não deve ser readministrado.

Isquemia cardíaca: recomenda-se cautela na administração de sulfato de vimblastina em pacientes com isquemia cardíaca.

Tratamento anterior com droga citotóxica ou radioterapia: avaliar riscos e benefícios antes de administrar **VELBAN®** em pacientes que passaram por tratamento com droga citotóxica ou radioterapia.

Aumento de ácido úrico: o tratamento com sulfato de vimblastina pode levar ao desenvolvimento de nefropatia aguda devido ao aumento de ácido úrico. Sendo assim, os níveis de ácido úrico devem ser checados regularmente. Pode-se prevenir a nefropatia úrica através de adequada hidratação e, em alguns casos, administração de allopurinol. A alcalinização da urina pode ser necessária se as concentrações de ácido úrico estiverem elevadas.

Especial atenção com pacientes com gota ou histórico de pedra nos rins, que estão sob maior risco de aumento do ácido úrico.

Olhos: se ocorrer contaminação accidental, pode ocorrer irritação grave (se a droga for liberada sob pressão, pode resultar até em ulceração da córnea). O olho deve ser lavado imediatamente com água.

Boca: os efeitos imunossupressores do sulfato de vimblastina podem resultar em um aumento na incidência de infecções bacterianas, maior tempo para cura e sangramento gengival. Qualquer procedimento dental deve ser completado antes do tratamento ou retomado depois que a contagem sanguínea tenha retornado ao normal. Os pacientes devem ser instruídos para o uso apropriado do fio dental e escova.

O sulfato de vimblastina pode causar estomatite, causando considerável desconforto.

Carcinogênese e mutagênese: tumores são efeitos secundários de muitos agentes antineoplásicos, mas não se sabe ao certo se é devido ao efeito mutagênico da droga ou à ação imunossupressora.

Os efeitos da dose e duração da terapia sobre a carcinogênese/mutagênese também são desconhecidos, apesar do risco aumentar com o uso prolongado.

Não há evidência de que o sulfato de vimblastina seja carcinogênico em seres humanos, desde o início de seu uso clínico

no final de 1950. Dados disponíveis em ratos e camundongos não demonstraram claramente a evidência de carcinogênese quando os animais foram tratados com a dose máxima tolerada e com a metade desta dose por 6 meses. Esse sistema de teste demonstrou que outros agentes foram evidentemente carcinogênicos, enquanto que o sulfato de vimblastina ficou no grupo de drogas que causaram leve aumento ou a mesma incidência de tumor que o controle em um estudo e 1,5 a 2 vezes a incidência em um outro estudo.

Danos à fertilidade: supressão gonadal, resultando em amenorreia ou azoospermia, tem ocorrido em pacientes recebendo sulfato de vimblastina. Geralmente, esses efeitos parecem estar relacionados com o período e a dose do tratamento e podem ser irreversíveis. Previsões da diminuição da função dos testículos e ovários são complicadas devido a utilização de diversos agentes antineoplásicos em um tratamento. Aspermia também tem sido relatada. Estudos em animais demonstraram a parada na metáfase e alterações degenerativas nas células germinativas.

Uso na gravidez: categoria de risco D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

O sulfato de vimblastina só deve ser administrado a mulheres grávidas quando realmente necessário. Mulheres férteis devem ser avisadas para evitar a gravidez. Se esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, deverá ser avisada do risco potencial para o feto.

A informação sobre o uso de sulfato de vimblastina na gravidez é muito limitada. Estudos com sulfato de vimblastina em animais sugerem que podem ocorrer efeitos teratogênicos. O sulfato de vimblastina pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Animais de laboratório que receberam esta droga no início da gravidez sofreram reabsorção do conceito e os fetos sobreviventes demonstraram deformidades marcantes. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Uso na lactação: não é conhecido se esta droga é excretada no leite humano. Devido ao fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano e do potencial de reações adversas graves causadas pelo sulfato de vimblastina em lactentes, não amamentar.

Uso pediátrico: em estudos realizados até o momento não foram constatados problemas com relação ao uso deste medicamento por crianças. O esquema de dose para crianças está indicado no item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**.

Uso em idosos: apesar de não existirem muitos estudos apropriados sobre a ação do sulfato de vimblastina sobre a população de idosos, a resposta leucopênica pode ser maior em pacientes idosos que sofrem de desnutrição ou úlceras na pele.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

NOTA: qualquer medicamento, combinado ou não, que possua alguma das substâncias a seguir, dependendo da quantidade presente, pode interagir com o sulfato de vimblastina.

Pacientes usando drogas conhecidamente inibidoras do citocromo P450, subfamília CYP3A: Deve-se ter cautela com pacientes usando drogas conhecidamente inibidoras do citocromo P450, subfamília CYP3A (ex.: cetoconazol, eritromicina), ou pacientes com disfunção hepática. Administração concomitante de sulfato de vimblastina com um inibidor desta via metabólica pode causar uma antecipação do início de ação ou um aumento da gravidade das reações adversas do agente antineoplásico (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Quando os alcaloides da vinca foram usados em combinação com a mitomicina-C, as reações adversas de dispneia aguda e broncoespasmo grave foram mais frequentes.

Fenitoína: a fenitoína, administrada simultaneamente com combinações quimioterápicas de antineoplásicos que incluem sulfato de vimblastina, parece aumentar a frequência e a intensidade de convulsões. O ajuste da dose pode ser necessário e deve ser baseado na monitoração do nível sanguíneo. A contribuição do sulfato de vimblastina para essa interação com a fenitoína não é compreendida, mas pode estar relacionada a uma diminuição da absorção de fenitoína e a um aumento de sua metabolização e eliminação.

A vimblastina também pode:

- Diminuir a ação de: vacinas de vírus mortos (como as vacinas para hepatite A e B, poliomielite, gripe).
- Aumentar os riscos de reações adversas a: vacinas de vírus vivos.
- Aumentar as taxas de ácido úrico e exigir ajustes de doses de: allopurinol, colchicina, probenecida e sulfamprazona.
- Ter efeitos aditivos depressores da medula óssea com: outros depressores da medula óssea (ex.: antineoplásicos como idarubicina, etoposido); terapia radioativa.
- Ter seu efeito leucopênico e trombocitopênico aumentados por: medicamentos que produzem discrasias sanguíneas (ex.: carbamazepina, cloranfenicol, hidroxicloroquina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, VELBAN® deve ser armazenado em sua embalagem original sob refrigeração (2°C a 8°C) e protegido da luz. Este produto tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Estabilidade após reconstituição (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR):

Após reconstituição com 10 mL de Cloreto de Sódio 0,9%, não armazenar, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caractéristicas físicas e organolépticas

Aspecto físico do pó: pó branco a branco-amarelado, na forma de pastilha liofilizada.

Características da solução após reconstituição: solução incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

ATENÇÃO: as doses são dadas em termos de sulfato de vimblastina.

Há variações na intensidade de resposta leucopênica que se segue à terapia com VELBAN® e, por esta razão, é recomendado que o produto não seja administrado com frequência maior que 1 vez a cada 7 dias.

Deve-se salientar que, embora 7 dias tenham se passado, a dose seguinte de sulfato de vimblastina não deverá ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a no mínimo 4.000/mm³.

O uso de pequenas quantidades diárias de sulfato de vimblastina por longos períodos não é aconselhável. Pouco ou nenhum efeito terapêutico foi demonstrado quando tais esquemas foram usados, além de ocorrerem convulsões, lesões graves e permanentes ao sistema nervoso central e até mesmo morte.

Adultos

Dose inicial: 3,7 mg/m² de superfície corporal por semana.

Doses subsequentes: deve-se realizar aumentos sequenciais de 1,8 a 1,9 mg/m² de superfície corporal a **intervalos semanais** como delineado a seguir:

	ADULTOS
Dose inicial	3,7 mg/m ² superfície corporal
Segunda dose	5,5 mg/m ² superfície corporal
Terceira dose	7,4 mg/m ² superfície corporal
Quarta dose	9,25 mg/m ² superfície corporal
Quinta dose	11,1 mg/m ² superfície corporal

ATENÇÃO: a dose seguinte de sulfato de vimblastina não deverá ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a no mínimo 4.000/mm³, mesmo passados 7 dias.

Os aumentos de 1,8 a 1,9 mg/m² de superfície corporal, como os delineados acima, podem ser realizados até uma das seguintes situações:

- Atingir a dose máxima de 18,5 mg/m² de superfície corporal; ou
- Contagem de leucócitos cair para 3.000/mm³; ou
- Diminuição do tamanho do tumor.

Manutenção: quando a dose de sulfato de vimblastina que produzir uma leucopenia de 3.000/mm³ tiver sido estabelecida, a dose de manutenção será a dose imediatamente menor e deverá ser administrada a intervalos semanais. Assim, o paciente estará recebendo a dose máxima que não causa leucopenia.

NOTA: a dose seguinte de sulfato de vimblastina não deverá ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a no mínimo 4.000/mm³, mesmo passados 7 dias.

Adultos com bilirrubina sérica direta acima de 3 mg/dL: é recomendada uma redução de 50% na dose de sulfato de

vimblastina. Não é recomendada nenhuma modificação de dose para pacientes com insuficiência renal, pois o metabolismo e a excreção de sulfato de vimblastina se dá por via hepática.

Crianças

Dose inicial: 2,5 mg/m² de superfície corporal por semana.

Doses subsequentes: deve-se realizar aumentos sequenciais de 1,25 mg/m² de superfície corporal a intervalos semanais como delineado a seguir:

	CRIANÇAS
Dose inicial	2,5 mg/m ² superfície corporal
Segunda dose	3,75 mg/m ² superfície corporal
Terceira dose	5 mg/m ² superfície corporal
Quarta dose	6,25 mg/m ² superfície corporal
Quinta dose	7,5 mg/m ² superfície corporal

NOTA: a dose seguinte de sulfato de vimblastina não deverá ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a no mínimo 4.000/mm³, mesmo passados 7 dias.

Os aumentos de 1,25 mg/m² de superfície corporal, como os delineados acima, podem ser realizados até uma das seguintes situações:

- Atingir a dose máxima de 7,5 mg/m² de superfície corporal; ou
- Contagem de leucócitos cair para 3.000/mm³; ou
- Diminuição do tamanho do tumor.

Manutenção: quando a dose de sulfato de vimblastina que produzir a leucopenia 3.000/mm³ tiver sido estabelecida, a dose de manutenção será a dose imediatamente menor e deverá ser administrada a intervalos semanais. Assim, o paciente estará recebendo a dose máxima que não causa leucopenia.

NOTA: a dose seguinte de sulfato de vimblastina não deverá ser administrada até que a contagem de leucócitos tenha retornado a no mínimo 4.000/mm³, mesmo passados 7 dias.

Crianças com bilirrubina sérica direta acima de 3 mg/dL: é recomendada uma redução de 50% na dose de sulfato de vimblastina. Não é recomendada nenhuma modificação de dose para pacientes com insuficiência renal, pois o metabolismo e a excreção de sulfato de vimblastina se dá por via hepática.

Duração do Tratamento

A terapia de manutenção varia de acordo com a doença que esteja sendo tratada e a combinação de agentes antineoplásicos que esteja sendo usada.

Há diferença de opinião a respeito da duração da terapia de manutenção para uma determinada doença. A quimioterapia prolongada para manter remissões envolve diversos riscos, entre os quais estão as moléstias infecciosas com mau prognóstico, esterilidade e possivelmente o aparecimento de outros cânceres através da imunossupressão.

Em algumas afecções, a sobrevida que se segue à remissão completa pode não ser tão prolongada como a que é obtida com períodos mais curtos de terapia de manutenção. Por outro lado, a falha em administrar a terapia de manutenção em alguns pacientes poderá levar a uma recidiva. Remissões completas em pacientes com câncer testicular, a menos que mantidas por no mínimo 2 anos, resultam frequentemente em recidivas precoces.

Modo de Usar

ATENÇÃO:

- Produto vesicante.
- Este medicamento é **somente para USO INTRAVENOSO**.
- A ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL É FATAL.
- Frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.

Informação especial de dispensação:

Quando dispensar **VELBAN®** em outro recipiente que não o original, é imperativo que o mesmo seja embalado e rotulado com os seguintes dizeres: "NÃO REMOVA A EMBALAGEM ATÉ O MOMENTO DA INJEÇÃO. A ADMINISTRAÇÃO

INTRATECAL É FATAL. SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO” (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Uma seringa contendo uma dose específica deve ser rotulada com um rótulo adesivo, com a seguinte frase: “A ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL É FATAL. SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO”.

VELBAN® 10 mg - VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição

Diluente: Cloreto de Sódio 0,9%. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10 mL e concentração de aproximadamente 1 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: incolor.

Estabilidade após reconstituição: não armazenar, deve ser utilizado imediatamente.

Tempo de injeção: 1 minuto.

VELBAN® 10 mg - INFUSÃO INTRAVENOSA

ATENÇÃO: sempre que possível evitar a infusão intravenosa, **produto vesicante**.

Reconstituição

Diluente: Cloreto de Sódio 0,9%. **Volume:** 10 mL.

Após reconstituição, o produto tem volume final de aproximadamente 10 mL e concentração de aproximadamente 1 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: incolor.

Estabilidade após reconstituição: não armazenar, deve ser utilizado imediatamente.

Diluição

Diluente: Cloreto de Sódio 0,9%. **Volume:** máximo 100 mL.

Após diluição com 100 mL o produto tem concentração aproximada de 0,1 mg/mL.

Aspecto da solução reconstituída: incolor.

Estabilidade após reconstituição: não armazenar, deve ser utilizado imediatamente.

Tempo de infusão: máximo 30 minutos.

Informação sobre a administração:

VELBAN® deve ser administrado somente por via intravenosa e por pessoas experientes na administração de medicamentos antineoplásicos. O produto é vesicante.

VELBAN® deve ser administrado diretamente na veia, preferencialmente por via intravenosa direta, em via desobstruída, com fluxo livre para agulha ou o cateter, que devem estar posicionados adequadamente antes da aplicação do sulfato de vimblastina. Para minimizar a possibilidade de extravasamento, sugere-se que um pouco do sangue venoso seja passado para a agulha e seringa antes da retirada da agulha.

Extravasamento:

Se ocorrer extravasamento de **VELBAN®** no tecido circundante, pode ocorrer irritação considerável. Nesse caso a injeção deve ser descontinuada imediatamente e qualquer porção restante da dose deve ser introduzida em outra veia.

Procedimento em caso de extravasamento:

A aplicação de injeção local de hialuronidase e calor moderado na área de vazamento ajudam a dispersar a droga, diminuindo o desconforto e a possibilidade de celulite.

ATENÇÃO:

- Devido a maior possibilidade de trombose, é desaconselhável injetar uma solução de sulfato de vimblastina em uma extremidade na qual a circulação esteja prejudicada ou potencialmente prejudicada por condições tais como compressão, invasão de neoplasma, flebite ou varicosidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Antes de usar a droga, o paciente deve ser avisado da possibilidade de sintomas indesejáveis.

Em geral, a incidência de reações adversas relativas ao uso de sulfato de vimblastina parece estar relacionada à magnitude da dose empregada. Com exceção de queda de cabelo, leucopenia e manifestações neurológicas, as reações adversas geralmente não têm persistido por mais de 24 horas.

Reações adversas neurológicas não são comuns, porém, quando ocorrem duram frequentemente mais de 24 horas. A leucopenia, a reação adversa mais comum, é geralmente o fator limitante da dose.

As seguintes manifestações têm sido relatadas como reações adversas:

Reações comuns (>1% e <10%)

Hematológicas – leucopenia.

Clinicamente, a leucopenia é um efeito esperado do sulfato de vimblastina e o nível da contagem de leucócitos é um parâmetro importante que guia a terapia com essa droga. Em geral, quanto maior for a dose empregada, mais profunda e mais duradoura será a leucopenia. O fato da contagem de leucócitos voltar aos níveis normais, após a leucopenia induzida pela

droga, é uma indicação de que o mecanismo produtor de leucócitos não está permanentemente deprimido.

A depressão máxima na contagem da série branca ocorre geralmente entre 5 a 10 dias após o ciclo da dose de sulfato de vimblastina. A recuperação na contagem dos leucócitos é bastante rápida daí em diante, e é geralmente completada dentro de outros 7 a 14 dias. Com as doses menores empregadas para a terapia de manutenção, a leucopenia poderá não constituir um problema.

No local da injeção – celulite.

Dermatológicas – alopecia, frequentemente não é total e, em alguns casos, os cabelos nascem novamente enquanto a terapia de manutenção continua.

Gastrintestinal – constipação.

Outras – mal-estar, dor nos ossos, dor no local do tumor, dor na mandíbula.

Reações incomuns (>0,1% e <1%)

Hematológicas – anemia, plaquetopenia (mielossupressão).

Embora a contagem de plaquetas não seja diminuída significativamente pela terapia com sulfato de vimblastina, pacientes que recentemente passaram por alterações na medula óssea devido a terapia anterior com radiação ou com drogas oncolíticas podem apresentar trombocitopenia. Geralmente a recuperação da trombocitopenia ocorre dentro de alguns dias.

O efeito do sulfato de vimblastina sobre a contagem de hemácias e hemoglobina é geralmente insignificante. Contudo, deve ser lembrado que pacientes com doença maligna podem apresentar anemia, mesmo na ausência de qualquer terapia.

No local da injeção – flebite, causados pelo extravasamento durante a injeção intravenosa. Se a quantidade de extravasamento for grande poderá ocorrer necrose local.

Gastrintestinal – anorexia, náusea e vômito (controlados com facilidade por agentes antieméticos), dor abdominal, íleo paralítico, vesículas na boca, faringite, diarreia, enterocolite hemorrágica, sangramento de úlcera péptica já existente e sangramento retal.

Neurológica – formigamento dos dedos (parestesia), perda dos reflexos tendinosos profundos, neurite periférica, depressão mental, dor de cabeça e convulsões.

O tratamento com alcaloides da vinca resultou raramente em dano vestibular e auditivo por comprometimento do oitavo nervo craniano. As manifestações incluem surdez total ou parcial, que pode ser temporária ou permanente, e dificuldades com o equilíbrio incluindo tontura, nistagmo e vertigem. Cautela especial é necessária quando o sulfato de vimblastina é usado em combinação com outros agentes conhecidamente ototóxicos como oncolíticos contendo platina.

Cardiovascular – hipertensão. Casos inesperados de infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais têm ocorrido em pacientes que estão recebendo a poliquimioterapia com sulfato de vimblastina, bleomicina e cisplatina. O fenômeno de Raynaud tem sido também relatado com essa combinação.

Pulmonares – dispneia aguda e broncoespasmo grave foram mais frequentes quando o sulfato de vimblastina foi usado em combinação com a mitomicina-C (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Outras – fraqueza, tonturas, vesiculação da pele, hiperuricemias, nefropatia úrica, síndrome atribuída à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ocorreu com doses maiores do que as recomendadas) e fenômeno de Raynaud (em pacientes tratados com sulfato de vimblastina combinado com bleomicina e cisplatina para câncer dos testículos).

Reações muito raras (<0,01%)

Dermatológicas – foi relatado um único caso de sensibilidade à luz associada a este produto.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Após a administração de doses elevadas, os pacientes podem apresentar exacerbação de reações relacionadas ao sulfato de vimblastina (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Pode ser observada neurotoxicidade. A toxicidade pode ser aumentada quando há insuficiência hepática.

O efeito principal de doses excessivas de sulfato de vimblastina será a mielossupressão, que poderá ser gravíssima.

Tratamento:

Os cuidados de suporte são os seguintes:

- 1) Prevenção das reações adversas que resultarem da síndrome de secreção aumentada do hormônio antidiurético (isso incluiria restrição do volume diário de líquido ingerido, e talvez a administração de um diurético atuante sobre a alça de Henle e o túbulo distal);
- 2) Administração de um anticonvulsivante;
- 3) Prevenção de íleo paralítico;
- 4) Monitoração do sistema cardiovascular;
- 5) Determinação diária do hemograma para orientação em relação à necessidade de transfusão de sangue e avaliação do risco de infecção.

Não há informação com relação à eficácia da diálise, nem de colestiramina para o tratamento da superdosagem. Quando o sulfato de vimblastina for ingerido em pó, este será absorvido de maneira irregular e imprevisível pelo trato gastrintestinal.

Se o sulfato de vimblastina for ingerido, deve-se:

- Proteger a passagem de ar do paciente e garantir a ventilação e perfusão.
- Monitorar meticulosamente e manter dentro dos níveis aceitáveis os sinais vitais do paciente, os gases do sangue, eletrólitos séricos.
- A absorção pelo trato gastrintestinal pode ser diminuída administrando carvão ativado. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram ingeridas. Proteger a passagem de ar do paciente quando empregar o carvão ativado.

Superdosagem proveniente da infusão consecutiva diária prolongada pode ser mais tóxica do que a mesma dose total dada por uma injeção intravenosa rápida. A dose letal média intravenosa para camundongos é de 10 mg/kg e para ratos é de 2,9 mg/kg. A dose letal média oral para ratos é de 7 mg/kg.

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

Referências Bibliográficas

1. Dyke. Treatment of inadvertent intrathecal injection of vincristine. N. Engl. J. Med., 1989, 321:1270-71.
2. Michelagnoli MP, Bailey CC, Wilson L, Livingston J, Kinsey SB. Potential salvage therapy for inadvertent intrathecal administration of vincristine. Br. J. Haematology, 1997, 99:364-367. (Mfr. Control No. GB97113451A).
3. Zaragoza MR, Ritche ML, Walter A. Neurologic consequences of accidental intrathecal vincristine: A case report. Med. Pediatr. Oncol., 1995, 24(1):61-62.
4. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402.
5. AMA Council Report, Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics. JAMA, 1985; 253(11):1590-1592.
6. National Study Commission on Cytotoxic Exposure – Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
7. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling Of Antineoplastic Agents. Med. J. Australia, 1983;1:426-428.
8. Jones RB, et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from de Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer Journal For Clinicians, 1983; (Sept/Oct)258-263.
9. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. Am. J. Hosp. Pharm., 1990;47:1033-1049.
10. OSHA Work-Practice Guidelines for Personnel Dealing with Cytotoxic (Antineoplastic) Drugs. Am. J. Hosp. Pharm., 1986;43:1193-1204.
11. Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, Thomson PDR at Montvale, NJ 07645-1742.
12. Drug Information for the Health Care Professional – USP DI, 27 th Edition, 2007, Thomson –Micromedex.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.5562.0015

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior - CRF-SP nº 63.058

Fabricado por:

Gedeon Richter Ltd., Budapeste - Hungria

Importado por:

Antibióticos do Brasil Ltda

Rod. Professor Zeferino Vaz, SP – 332, Km 135 - Cosmópolis – SP.

CNPJ 05.439.635/0001-03

Indústria Brasileira

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Anexo B
Histórico de alteração da Bulas

Dados da Submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bulas				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bulas – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	47/09	Não Aplicável	VPS	Pó lyofilizado para solução injetável 10 mg