

ONCOVIN[®]
sulfato de vincristina



Antibióticos do Brasil Ltda
pó liofilizado para solução injetável
1 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONCOVIN®

Nome genérico: sulfato de vincristina

APRESENTAÇÃO

ONCOVIN® 1 mg: cada frasco-ampola contém 1 mg de sulfato de vincristina na forma de pó liofilizado para solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA DIRETA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO RESTRITO A HOSPITAIS

COMPOSIÇÃO

ONCOVIN® 1 mg: cada frasco-ampola contém 1 mg de sulfato de vincristina.

Excipiente: lactose monoidratada

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms; câncer de mama; câncer de pulmão de pequenas células; câncer epitelial de ovário; câncer cervical; câncer colorretal; linfomas de Hodgkin; linfomas não-Hodgkin; rabdomiossarcoma; sarcoma de Ewing; osteossarcoma; melanoma maligno; tumor de célula germinativa de ovário; micose fungoide; púrpura trombocitopênica idiopática; sarcoma de Kaposi associado à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

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. O sulfato de vincristina geralmente é escolhido para a poliquimioterapia porque não provoca supressão significativa da medula (em doses recomendadas) e devido a sua conhecida toxicidade clínica característica (neuropatia).

Tratamento com a associação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) é comumente utilizado. Ao tratamento CHOP podem-se adicionar outros medicamentos antineoplásicos como o rituximabe (R-CHOP).

Em um hospital da Coreia, um estudo retrospectivo com 36 adultos diagnosticados com linfoma de grande célula anaplásica do tipo sistêmico primário verificou que a resposta ao tratamento CHOP foi de 91%¹⁴. No mesmo hospital, 1 paciente diagnosticado com linfoma de grande célula-B difusa adrenal bilateral primária evoluiu para remissão completa com tratamento R-CHOP¹⁵. Em um hospital do Marrocos, 2 casos de linfoma no pescoço e cabeça no estágio inicial evoluíram para cura com o tratamento CHOP¹⁶.

Variações dessa associação também são utilizadas em tratamentos descritos na literatura científica.

Um estudo publicado no American Cancer Society analisou a utilização da combinação ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) em pacientes diagnosticados com feocromocitoma/ paraganglioma maligno avançado. Em acompanhamento de 22 anos, não se verificou aumento da sobrevida entre pacientes que apresentaram diminuição do tumor após tratamento com CVD em relação àqueles que apresentaram um quadro estável ou progressivo. No entanto os pacientes tratados com CVD relataram melhora dos sintomas, tiveram melhorias na pressão arterial e redução do tumor que permitiu ressecção cirúrgica. O tratamento CVD não pode ser utilizado em todos os casos de feocromocitoma/ paraganglioma maligno avançado, mas pode ser considerado para a manutenção dos sintomas e quando a diminuição do tumor pode ser benéfica¹⁷.

O Departamento de Gastroenterologia do Fundeni Clinical Institute utilizou a combinação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP) para o tratamento de um linfoma de célula de manto diagnosticada em paciente de 65 anos de idade. Após 6 ciclos de quimioterapia o paciente apresentou completa resolução do linfoma¹⁸.

Outro estudo realizado pela Divisão de Hematologia/ Oncologia da University of Kansas Medical Center comparou a utilização da combinação R-CHOP e R-CVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona) usados com sucesso no tratamento de pacientes com linfoma folicular sintomático. Após análise de literatura relevante, verificaram que protocolos utilizando ambas as combinações, R-CHOP e R-CVP, atingem excelente resposta geral no tratamento de pacientes com linfoma folicular sintomático¹⁹.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: ONCOVIN® (sulfato de vincristina) é o sal de um alcaloide obtido de uma planta florescente comum, a pervinca (*Vinca rosea* Linn), originalmente conhecida como leucocristina, também conhecida como LCR e VCR.

A fórmula molecular do sulfato de vincristina é $C_{46}H_{56}N_4O_{10}$. H_2SO_4 e o peso molecular é de 923,04.

Farmacocinética:

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

Distribuição: cerca de 15 a 30 minutos após a injeção, mais de 90% da droga são distribuídos do sangue ao tecido, onde permanecem fortemente e reversivelmente ligados. O sulfato de vincristina não penetra bem no líquido cefalorraquidiano, o que pode ser concluído a partir de relatos de aparecimento de leucemia no sistema nervoso central em pacientes tratados com sucesso com sulfato de vincristina.

Eliminação: estudos farmacocinéticos em pacientes com câncer demonstraram uma queda trifásica do nível sérico após rápida injeção intravenosa. A meia-vida inicial é de 5 minutos, a meia-vida média é de 2,3 horas e a meia-vida final é de 85 horas, sendo que a meia-vida final varia de 19 a 155 horas. Foi demonstrado que o metabolismo dos alcaloides da vinca é mediado por isoenzimas hepáticas do citocromo P450 na subfamília CYP3A. Como a principal via de excreção é o sistema biliar, a metabolização deste medicamento pode estar prejudicada em pacientes com disfunção hepática ou que estejam utilizando concomitantemente inibidores potentes dessas isoenzimas (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Cerca de 80% de sulfato de vincristina são excretados nas fezes e de 10 a 20% são eliminados na urina.

Farmacodinâmica:

O mecanismo de ação do sulfato de vincristina permanece sob investigação. Seu efeito citotóxico tem sido relacionado à inibição da formação de microtúbulos no fuso mitótico, resultando na parada da divisão celular durante a metáfase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ONCOVIN® é contraindicado para pacientes com a forma desmielinizante da síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Uso na gravidez – categoria de risco D

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

Não existem estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas. Se **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver usando o produto, ela deve ser alertada do risco potencial para o feto. Mulheres com capacidade reprodutiva devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

Quando camundongos e hamsters receberam doses de sulfato de vincristina durante a gravidez, houve reabsorção em 23 a 85% dos fetos e malformações fetais ocorreram naqueles que sobreviveram.

Cinco macacas receberam doses únicas de sulfato de vincristina entre os dias 27 e 34 de sua gravidez, 3 dos fetos tiveram desenvolvimento normal e 2 fetos apresentaram evidências grosseiras de malformações. Em diversas espécies animais as doses de sulfato de vincristina que não são tóxicas para o animal grávido podem induzir efeitos teratogênicos e também a morte do embrião.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração intratecal de **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) geralmente resulta em morte.

Se ocorrer administração intratecal acidental, deve-se fazer intervenção neurocirúrgica imediata para prevenir paralisia ascendente que leva à morte. Em pequeno número de pacientes, paralisia com risco de morte e morte subsequente foram evitadas, mas resultou em sequelas neurológicas devastadoras, com recuperação limitada posteriormente.

Se este medicamento for administrado erroneamente através da via intratecal, o tratamento a seguir deve ser feito imediatamente:

- 1) Remover a maior quantidade possível de líquido cefalorraquiano, de forma segura, através de punção lombar.
- 2) Inserir um cateter epidural no espaço subaracnoide, 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 um dreno intraventricular ou cateter por neurocirurgia 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 adicionalmente, 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 fólico por via intravenosa direta, seguido de infusão intravenosa a 25 mg/h por 24 horas e depois administrar 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.

Uso em recém-nascidos

ATENÇÃO: diluentes contendo álcool benzílico não podem ser utilizados no preparo de medicamento injetável para uso em neonatos, pois há risco de acidose metabólica, depressão do sistema nervoso central, problemas respiratórios, insuficiência renal, queda de pressão, possíveis convulsões e hemorragias no interior do crânio.

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**).

Nefropatia úrica aguda: foi relatada com o uso de sulfato de vincristina.

Leucopenia ou presença de uma infecção complicada: deve-se tomar cuidado na administração de uma próxima dose.

Leucemia no sistema nervoso central: agentes adicionais devem ser utilizados porque o sulfato de vincristina não parece penetrar na barreira hematoencefálica em quantidades adequadas.

Pacientes com doença neuromuscular pré-existente: particular atenção deve ser dada à posologia e às reações adversas neurológicas.

Pacientes tratados com outras drogas com potencial neurotóxico: particular atenção deve ser dada à posologia e às reações adversas neurológicas.

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

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

Infecção bacteriana vigente: avaliar riscos e benefícios antes de administrar **ONCOVIN®** em pacientes com infecção bacteriana vigente.

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. Sulfato de vincristina não deve ser readministrado.

Dispneia progressiva: se ocorrer, o **ONCOVIN®** não deve ser readministrado.

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

Neurotoxicidade: como a toxicidade clínica é dependente da dose e manifesta-se através de neurotoxicidade, avaliações clínicas (histórico, exames físicos) são necessárias para detectar a necessidade de alterações na dosagem.

Queda na contagem de leucócitos ou de plaquetas: após a administração de **ONCOVIN®**, alguns pacientes podem apresentar queda na contagem de leucócitos ou de plaquetas, particularmente quando a terapia anterior ou a própria doença reduzirem a função da medula óssea. Portanto, um hemograma completo deve ser realizado antes da administração de cada dose.

Elevação aguda do ácido úrico: pode ocorrer durante a indução de remissão na leucemia aguda, assim, tais níveis devem ser determinados frequentemente durante as primeiras 3 ou 4 semanas de tratamento, ou medidas apropriadas para prevenir a nefropatia úrica devem ser tomadas.

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

Hipersensibilidade: raros casos de reações do tipo alérgicas foram reportados em pacientes recebendo vincristina como parte da poliquimioterapia (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

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.

Pacientes que receberam quimioterapia com sulfato de vincristina, em associação com drogas antineoplásicas conhecidas por sua carcinogenicidade, desenvolveram tumores secundários.

Não houve evidências de carcinogenicidade após a administração intraperitoneal de sulfato de vincristina em camundongos e ratos, embora esse estudo seja limitado.

Danos à fertilidade

Fertilidade após o tratamento isolado com sulfato de vincristina não foi estudada em humanos.

Supressão gonadal, resultando em amenorreia ou azoospermia, tem ocorrido em pacientes recebendo sulfato de vincristina. Geralmente, esses efeitos parecem estar relacionados com o período e a dose do tratamento e podem ser irreversíveis. Predições da diminuição da função dos testículos e ovários são complicadas devido à utilização de diversos agentes antineoplásicos em um tratamento.

Uso na gravidez – categoria de risco D

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

Não existem estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas. Se **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver usando o produto, ela deve ser alertada do risco potencial para o feto. Mulheres com capacidade reprodutiva devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

Quando camundongos e hamsters receberam doses de sulfato de vincristina durante a gravidez, houve reabsorção em 23 a 85% dos fetos e malformações fetais ocorreram naqueles que sobreviveram.

Cinco macacas receberam doses únicas de sulfato de vincristina entre os dias 27 e 34 de sua gravidez, 3 dos fetos tiveram desenvolvimento normal e 2 fetos apresentaram evidências grosseiras de malformações. Em diversas espécies animais as doses de sulfato de vincristina que não são tóxicas para o animal grávido podem induzir efeitos teratogênicos e também a morte do embrião.

Uso na lactação

Não é conhecido se a vincristina é excretada no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, e devido ao potencial de graves efeitos adversos em lactentes, deve-se descontinuar a amamentação.

Uso em idosos

Parecem mais propensos aos efeitos neurotóxicos do produto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vincristina interage com os seguintes medicamentos e/ou pode:

- **Inibidores do citocromo P450, subfamília CYP3A:** deve-se ter cautela com pacientes usando drogas conhecidamente inibidoras do citocromo P450, subfamília CYP3A, ou pacientes com disfunção hepática. Administração concomitante de sulfato de vincristina 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, devido a uma possível inibição do metabolismo da vincristina (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**). A administração concomitante de sulfato de vincristina e itraconazol (conhecido inibidor do citocromo P450, subfamília CYP3A) causou início prematuro e/ou aumento da gravidade dos efeitos adversos neuromusculares (ver **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

- **Fenitoína:** quando administrada simultaneamente com combinações quimioterápicas de antineoplásicos que incluem sulfato de vincristina, 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 vincristina 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.
- **L-asparaginase:** quando usado em combinação com a enzima L-asparaginase, **ONCOVIN®** deve ser administrado 12 a 24 horas antes da enzima, para diminuir a toxicidade. Se a enzima for administrada antes de **ONCOVIN®** pode ocorrer diminuição do *clearance* hepático do **ONCOVIN®**, levando à toxicidade.
- **Radioterapia:** o uso de **ONCOVIN®** pode aumentar os efeitos depressores na medula óssea da radioterapia. A radioterapia da medula espinhal pode ter efeito neurotóxico aditivo com **ONCOVIN®**.
- **apresentar efeito ototóxico aditivo com:** drogas ototóxicas (ex: agentes antineoplásicos contendo platina, como a cisplatina).
- **aumentar as taxas de ácido úrico,** sendo necessário ajuste de doses de alopurinol, colchicina, probenecida e sulfampilazona.
- **diminuir a ação de:** digoxina.
- **diminuir a resposta:** a vacina de vírus mortos.
- **ter efeitos aditivos depressores da medula óssea com:** outros depressores da medula óssea.
- **ter efeito neurotóxico aditivo com:** outros medicamentos neurotóxicos.
- **sofrer ou provocar aumento das reações adversas com:** doxorubicina, mitomicina-C, vacinas de vírus vivos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ONCOVIN® deve ser armazenado em sua embalagem original, sob refrigeração (2°C a 8°C), protegido da luz. Este medicamento 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 Cloreto de Sódio 0,9% ou Água para injetáveis, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Características físicas e organolépticas

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

Características da solução após reconstituição: 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 vincristina.

Adultos

Doses usuais (via intravenosa direta):

0,01 a 0,03 mg por kg de peso, como dose única a cada 7 dias; ou

0,4 a 1,4 mg/m² de superfície corporal, como dose única a cada 7 dias

Adultos com bilirrubina acima de 3 mg/dL: as doses devem ter redução de 50%.

Crianças

Crianças com peso acima de 10 kg: 1,5 a 2 mg/m² superfície corporal, como dose única a cada 7 dias.

Crianças com 10 kg ou menos: 0,05 mg por kg de peso, como dose única a cada 7 dias.

Crianças com bilirrubina acima de 3 mg/dL: as doses devem ter redução de 50%.

Idosos

Idosos parecem mais propensos aos efeitos neurotóxicos do produto.

Modo de usar

ATENÇÃO:

- produto vesicante.
- a neurotoxicidade parece estar relacionada com a dose. Deve-se ter cuidado extremo no cálculo e administração da dose de **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina), uma vez que a superdosagem pode levar a acidentes muito graves ou fatais.
- **ONCOVIN® é somente para USO INTRAVENOSO DIRETO.**

- 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 **ONCOVIN®** 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 identificada com um rótulo adesivo, com a seguinte frase: “A ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL É FATAL. SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO”.

ONCOVIN® 1 mg - VIA INTRAVENOSA DIRETA

Reconstituição:

Diluyente: cloreto de sódio 0,9%* ou água para injetáveis*. **Volume:** 10 mL.

* Estes diluentes não acompanham o produto.

ATENÇÃO:

- Após reconstituição o produto tem concentração de **0,1 mg/mL** de sulfato de vincristina;

Aparência da solução reconstituída: incolor.

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

Tempo de injeção: 1 minuto.

Informação sobre a administração:

ONCOVIN® (sulfato de vincristina) deve ser administrado somente por via intravenosa e por pessoas experientes na administração de medicamentos antineoplásicos. O produto é vesicante.

ONCOVIN® (sulfato de vincristina) deve ser administrado diretamente na veia, por via desobstruída, com fluxo livre para a agulha ou o cateter, que devem estar posicionados adequadamente antes de sua aplicação. 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 **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) 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

ONCOVIN® (sulfato de vincristina) não deve ser usado em pacientes submetidos a radioterapia, através de vias que incluem o fígado. Quando usado em combinação com a enzima L-asparaginase, **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) deve ser administrado 12 a 24 horas antes da enzima, para diminuir a toxicidade. Se a enzima for administrada antes do **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina) pode ocorrer diminuição do *clearance* hepático do **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina), levando à toxicidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Antes de usar a droga, os pacientes e/ou seus familiares devem ser alertados quanto à possibilidade de sintomas indesejáveis.

Em geral, as reações adversas são reversíveis e relacionadas às doses. A reação adversa mais comum é a perda de cabelo e o efeito adverso mais grave são distúrbios neuromusculares.

Leucopenia, dor neurítica e constipação podem ocorrer, mas normalmente são de curta duração (menos de 7 dias). Quando a dose é reduzida, essas reações podem diminuir ou desaparecer, e quando a droga é administrada em doses divididas, a gravidade parece aumentar. Outras reações adversas, como perda de cabelo, perda da sensibilidade, parestesia, dificuldade de andar, marcha insegura, perda dos reflexos tendinosos profundos e de massa muscular, podem persistir pelo menos enquanto durar a terapia. Disfunção sensorial generalizada pode se tornar mais grave com a continuação do tratamento.

Embora muitos sintomas desapareçam por volta da sexta semana após a descontinuação do tratamento, algumas dificuldades neuromusculares podem permanecer por períodos prolongados. O crescimento do cabelo pode voltar a ocorrer durante a terapia de manutenção.

As seguintes reações adversas foram relatadas:

Hipersensibilidade - raros casos de reações alérgicas, como anafilaxia, erupção e edema, relacionados a pacientes que receberam vincristina como parte da poliquimioterapia.

Gastrointestinais – constipação, cólicas abdominais, perda de peso, náuseas, vômitos, estomatite, diarreia, íleo paralítico, necrose ou perfuração intestinal e anorexia.

Constipação pode tomar forma de bloqueio do cólon ascendente e, em exame físico, o reto pode estar vazio. A dor da cólica abdominal com o reto vazio, pode confundir o médico. Uma radiografia simples do abdome é útil para demonstrar esta condição. Todos os casos responderam ao tratamento com laxativos e enemas. A profilaxia para a constipação é recomendada a todos os pacientes que fazem uso de **ONCOVIN®** (sulfato de vincristina).

Íleo paralítico (simulando “abdome cirúrgico”), pode ocorrer, particularmente em pacientes pediátricos, e será revertido com a descontinuação do sulfato de vincristina e com tratamento sintomático.

Geniturinárias – poliúria, disúria e retenção urinária devido à atonia da bexiga. Outras drogas conhecidas por causarem retenção urinária (particularmente em idosos) devem, se possível, ser descontinuadas nos primeiros dias após a administração de sulfato de vincristina.

Cardiovasculares – hipertensão e hipotensão têm ocorrido. Quimioterapia que inclui o sulfato de vincristina, quando administrada a pacientes previamente tratados com radioterapia do mediastino, tem sido associada a doenças coronárias e infarto do miocárdio. A causalidade não foi estabelecida.

Neurológicas – frequentemente, há uma sequência para o desenvolvimento dos efeitos adversos neuromusculares. Inicialmente podem ser relatadas perda sensorial e parestesia. Com a continuação do tratamento podem ocorrer dor neurítica e dificuldades motoras. Não há relatos de qualquer agente que possa reverter as manifestações neurológicas que acompanham o uso de terapia com sulfato de vincristina.

Com a administração contínua, têm sido relatados perda dos reflexos tendinosos profundos, pé caído, ataxia e paralisia.

Podem ocorrer manifestações dos nervos cranianos, incluindo paresia isolada e/ou paralisia dos músculos controlados pelos nervos cranianos motores, na ausência de distúrbio motor. Músculos extraoculares e laríngeos são os mais comumente envolvidos.

Têm sido relatadas dores no maxilar, na faringe, nas glândulas parótidas, nos ossos, nas costas, nos membros inferiores e nos músculos, podendo ser graves.

Convulsões, frequentemente associadas à hipertensão, têm sido relatadas em poucos pacientes que receberam sulfato de vincristina. Alguns casos de convulsão seguida de coma foram reportados em crianças que utilizaram sulfato de vincristina.

Foram reportados casos de cegueira cortical transitória e atrofia óptica com cegueira.

Tratamento com alcaloides da vinca podem raramente resultar em danos vestibulares e de audição por agressão ao oitavo nervo craniano. Manifestações incluem surdez parcial ou total, que pode ser temporária ou permanente, e dificuldades no equilíbrio, incluindo tontura, nistagmo e vertigem. Deve-se ter cuidado especial ao combinar sulfato de vincristina a outros agentes conhecidos por sua ototoxicidade, como os oncolíticos contendo platina.

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

Endócrinas – raras ocorrências de uma síndrome atribuída à secreção inadequada de hormônio antidiurético têm sido observadas em pacientes tratados com sulfato de vincristina.

Esta síndrome é caracterizada por uma alta excreção de sódio na urina, na presença de hiponatremia, e na ausência de: doença renal ou adrenal, hipotensão, desidratação, azotemia e edema clínico. Com a restrição hídrica, ocorre melhora na hiponatremia e na perda renal de sódio.

Hematológicas – sulfato de vincristina não parece ter nenhum efeito significativo nas plaquetas ou hemácias. Depressão grave da medula óssea não é o principal fator limitante de dose. Contudo, anemia, leucopenia e trombocitopenia foram reportados. Trombocitopenia, se presente no início de terapia com sulfato de vincristina, pode até mesmo melhorar antes do aparecimento de remissão medular.

Pele – alopecia e erupções.

Outras – febre e dor de cabeça.

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

Os efeitos adversos seguidos ao uso de sulfato de vincristina estão relacionados à dose. Adultos podem apresentar sintomas graves após única dose de 3 mg/m² de superfície corporal ou mais (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em crianças podem ocorrer sintomas graves após doses de 3 a 4 mg/m² de superfície corporal.

Ocorreram mortes devido à administração de doses de sulfato de vincristina 10 vezes maiores do que a recomendada em crianças menores de 13 anos.

Como a eliminação do sulfato de vincristina é efetuada principalmente pela via hepática pode ocorrer aumento da gravidade dos efeitos adversos em pacientes com doença hepática grave, uma vez que há diminuição da excreção biliar.

Tratamento

Os cuidados de suporte devem incluir:

- 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) Uso de enemas ou catárticos para prevenir íleo paralítico (em alguns casos, a descompressão do trato gastrointestinal pode ser necessária).
- 4) Monitoramento do sistema cardiovascular.
- 5) Determinação diária do hemograma para orientação em relação à necessidade de transfusão de sangue.

Foi observado efeito protetor do ácido folínico em camundongos normais que foram submetidos a doses letais de sulfato de vincristina. Casos isolados reportados sugeriram que o ácido folínico pode ser útil para o tratamento em humanos que receberam superdosagem de sulfato de vincristina. São sugeridos 100 mg de ácido folínico, administrado por via intravenosa a cada 3 horas por 24 horas e depois a cada 6 horas, por pelo menos 48 horas. Teoricamente (com base nos dados farmacocinéticos), níveis teciduais de sulfato de vincristina permanecem altos por no mínimo 72 horas. Tratamento com ácido folínico não elimina a necessidade das medidas de suporte acima mencionadas.

Em casos de superdosagem, uma vez que apenas pequenas quantidades da droga aparecem no líquido dialisado, a hemodiálise não é útil.

O aumento da excreção fecal de vincristina foi demonstrado em cães pré-tratados com colestiramina, porém não há dados clínicos publicados sobre o uso de colestiramina como antídoto humano.

Não há dados clínicos publicados sobre as consequências da ingestão oral de vincristina. Se ocorrer ingestão oral pode ser administrado oralmente carvão ativado e catártico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800-722-6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

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, Ritchey 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 the 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, 27th Edition, 2007, Thomson –Micromedex.
13. Drug Information 2010 – American Society of Health-System Pharmacists.
14. Park, S.O. et al. Primary Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in Korean Adults: 11 years' experience at Asan Medical Center. Yonsei Med J, vol. 49, n° 4, pp 601-609, 2008.
15. Kim, K.M. et al. A Case of Primary Adrenal Diffuse Large B-cell Lymphoma Achieving Complete Remission with Rituximab-CHOP Chemotherapy. J Korean Med Sci 2009, vol. 24, pp 525-528, 2008.
16. Essadi, I. Primary lymphoma of the head and neck: two case reports and review of literature. Case Journal, 2008.
17. Huang H. et al. Treatment of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma with Cyclophosphamide, Vincristine and Dacarbazine. American Cancer Society, vol. 113, n° 8, 15 de outubro de 2008.
18. Pitigoi, D. et al. Gastric and Colonic Mantle Cell Lymphoma – Incidental Discovery. J Gastrintestin Liver Dis, vol. 18, n° 1, pp 85-88, março 2009.
19. Siddharta, G. Vijay, P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. Journal of Hematology & Oncology, vol. 2, n° 14, março de 2009.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS n° 1.5562.0017

Farm. Resp.: Sidnei Bianchini Junior

CRF-SP n° 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 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 de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/05/2015	Não Aplicável	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2015	0382728/15-3	1988 - SIMILAR - Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	Não Aplicável	- Apresentação - Composição - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	pó liofilizado para solução injetável 1 mg
30/06/2014	0513779/14-9	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula para adequação à RDC 47/09. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	pó liofilizado para solução injetável 1 mg