



Vincizina*CS
(sulfato de vincristina)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Vincizina*CS

Nome genérico: sulfato de vincristina

Forma farmacêutica e apresentações:

Vincizina* CS solução injetável 1 mg/mL em embalagens contendo 5 frascos-ampola de 1 mL (1mg).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Composição:

Cada mL de Vincizina* CS solução injetável contém 1 mg de sulfato de vincristina

Excipientes: manitol, ácido sulfúrico^a, hidróxido de sódio^a e água para injetáveis.

a = para ajuste de pH.



PARTE II

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em neoplasias malignas e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

Conservar o medicamento sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para a saúde.

Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração, com a finalidade de se verificar a existência de partículas ou descoloração, quando a solução e o recipiente permitirem.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Citotoxicidade – o sulfato de vincristina é um fármaco antineoplásico.

O sulfato de vincristina atua pela ligação à proteína tubulina dos microtúbulos, essencial para formação do fuso nas células que estão se dividindo rapidamente. Esses fusos separam os cromossomos na mitose. Desta maneira, o sulfato de vincristina inibe a síntese de proteínas e ácidos nucleicos nessas células. A divisão celular é interrompida na metáfase. Na ausência de um fuso mitótico intacto, os cromossomos se dispersam através do citoplasma celular, ou são agregados numa formação anormal tais como estrelas. A incapacidade dos cromossomos se separarem corretamente leva à morte celular. .

O local de ligação da tubulina pelo sulfato de vincristina é o mesmo que aquele ocupado por outros alcalóides da vinca, mas diferente do outros alcalóides ligados à tubulina tais como colchicina e podofilotoxina. Baixas concentrações de sulfato de vincristina, obtidas minutos após a administração (<0,01 mol) são necessárias para inibição da tubulina.

Propriedades Farmacocinéticas

O sulfato de vincristina deve ser administrado por injeção ou infusão intravenosa, uma vez que o fármaco é inativo por via oral. Há uma grande variação interindividual em sua farmacocinética. A proporcionalidade da dose não é clara. Estudos farmacocinéticos efetuados em pacientes com câncer mostraram uma queda sérica trifásica , após injeção intravenosa rápida. As meias-vidas inicial, intermediária e final foram 5 minutos, 2h18 min e 85 horas, respectivamente. Contudo, a variação da meia-vida final nos seres humanos é de 19-155 horas. A excreção do sulfato de vincristina é feita principalmente por via hepática tanto em humanos como em animais; cerca de 80% da dose injetada aparecem nas fezes e 10-20% podem ser encontrados na urina. Após 15 a 30 minutos de uma aplicação, mais de 90% do fármaco se distribui para os tecidos, onde permanece, mas sem ligação irreversível. O sulfato de vincristina penetra muito pouco na barreira hemato-encefálica. Foi relatado o aparecimento de leucemia no sistema nervoso central em pacientes que estavam sendo tratados, com sucesso, com sulfato de vincristina.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

A DL₅₀ do sulfato de vincristina em camundongos é de 4,7 mg/kg por via intraperitoneal (IP) e 3 mg/kg por via intravenosa (IV). Em ratos, a DL₅₀ IP é de 1,2 mg/kg. Em ratas tratadas com uma injeção IP única de 0,25 a 0,35 mg/kg de sulfato de vincristina no nono dia de gravidez, ocorreu reabsorção fetal numa variação de 49% a 57% (controle: 6%) e 32% a 66% dos fetos sobreviventes apresentaram malformações. Ambos os testes *in vivo* e *in vitro* falharam ao demonstrar conclusivamente que o sulfato de vincristina é mutagênico.



INDICAÇÕES

A Vincizina* CS (sulfato de vincristina) é indicado isolado ou em combinação com outras terapias antineoplásicas para o tratamento de:

- leucemias agudas;
- linfomas malignos, incluindo doença de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin (tipos linfocíticos, de células mistas, histiocíticos, não diferenciados, nodulares e difusos);
- carcinoma “oat cell” do pulmão;
- tumor de Wilms;
- neuroblastoma;
- sarcoma de Ewing;
- rabdomiossarcoma, carcinoma do cérvix uterino, câncer de mama, sarcoma osteogênico, micoses, melanoma maligno e tumores ginecológicos da infância.

CONTRAINDICAÇÕES

Vincizina* CS (sulfato de vincristina) é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sulfato de vincristina ou a qualquer componente da fórmula.

Administração intratecal geralmente resulta em morte (vide “Advertências e Precauções – Tratamento da Administração Intratecal”).

Pacientes que apresentam a forma desmielinizante da Síndrome de Charcot-Marie-Tooth não devem receber o sulfato de vincristina. Atenção especial deve ser dada às condições relacionadas no item “Advertências e Precauções”.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Vincizina* CS (sulfato de vincristina) deve ser administrada somente por via intravenosa. Não deve ser administrado por via intramuscular, subcutânea ou intratecal. **A administração intratecal de Vincizina* CS pode ser fatal.**

Tratamento da Administração Intratecal

Após administração intratecal, remoção imediata do líquido cefalorraquidiano e lavagem com Ringer lactato e outras soluções, não evitou a paralisia ascendente levando à morte. Em um adulto, a paralisia foi estabilizada, com alguma recuperação, pelo seguinte tratamento iniciado imediatamente após a injeção intratecal:

- 1) remoção do máximo possível de líquido cefalorraquidiano, através de punção lombar.
- 2) lavagem do espaço sub-aracnóide com solução de Ringer lactato, por infusão contínua através de um cateter em um ventrículo cerebral lateral, na velocidade de 150 mL/hora e remoção através de punção lombar, até que o plasma fresco congelado esteja disponível.



3) foram, então, infundidos similarmente 25 mL de plasma fresco congelado, diluído em um litro de solução de Ringer lactato, numa velocidade de 75 mL/hora com remoção através da punção lombar. A velocidade de infusão foi ajustada para manter um nível de proteína de 150 mg/dL no líquido cefalorraquidiano.

4) foram administrados 10 g de ácido glutâmico, por via intravenosa, por 24 horas, seguido por 500 mg, por via oral, 3 vezes ao dia durante um mês ou até a estabilização da disfunção neurológica. O papel do ácido glutâmico nesse tratamento não é conhecido e pode não ser essencial.

Hematológico

A ocorrência de granulocitopenia é menos provável em um tratamento eficaz com Vincizina* CS do que com sulfato de vinblastina e outros agentes oncolíticos. Um estudo de efeitos adversos da solução injetável de Vincizina* CS em todas as faixas etárias revelou que geralmente a toxicidade limitante de dose é neuromuscular ao invés de hematológica. Contudo, por causa da possibilidade de granulocitopenia, médicos e pacientes devem permanecer alertas para qualquer sinal de infecção complicada. Embora granulocitopenia preexistente não contraindique necessariamente a administração de Vincizina* CS, o aparecimento de granulocitopenia durante o tratamento necessita de avaliação cuidadosa antes de administrar a próxima dose.

Após a administração do sulfato de vincristina, alguns pacientes podem apresentar queda na contagem de leucócitos e plaquetas, particularmente quando a terapia prévia ou a própria doença reduziu a função da medula óssea. Recomenda-se fazer um hemograma completo antes da administração de cada dose.

Disfunção hepática

Pacientes com doença hepática, que diminui a excreção biliar do medicamento, podem apresentar um aumento na gravidade das reações adversas.

Em caso de insuficiência hepática e icterícia, é necessário ajuste de dose, pois a vincristina é metabolizada no fígado e excretada na bile.

Nefropatia por ácido úrico

Pode ocorrer uma elevação aguda do ácido úrico sérico durante a indução de remissão da leucemia aguda. Assim sendo, tais níveis devem ser determinados frequentemente durante as primeiras 3 a 4 semanas de tratamento ou medidas apropriadas devem ser tomadas para prevenir a nefropatia úrica. O laboratório que estiver fazendo os testes deve ser consultado quanto aos valores normais para esses metabólitos.

Neurológico

A toxicidade clínica dose-limitante é a neurotoxicidade. Sendo assim, recomenda-se avaliação clínico-neurológica para detectar a necessidade de modificação de dose. Especial atenção deverá ser dada à posologia e às reações adversas neurológicas se o sulfato de vincristina for administrado a pacientes com doença neuromuscular preexistente e quando estiverem sendo usados outros fármacos com potencial neurotóxico.

Se for diagnosticada uma leucemia do sistema nervoso central, outros fármacos poderão ser necessários, uma vez que o sulfato de vincristina parece não atravessar a barreira hematoencefálica em quantidades adequadas.



Respiratório

Foi relatado o aparecimento de dispneia aguda e broncoespasmo grave após administração dos alcalóides da vinca. Essas reações apareceram com mais frequência quando os alcalóides da vinca foram associados com a mitomicina-C e podem ser graves quando houver insuficiência pulmonar preexistente. O início pode ocorrer dentro de minutos ou várias horas após a injeção dos alcalóides da vinca e até duas semanas após a dose de mitomicina-C. Pode ocorrer dispneia progressiva requerendo terapia crônica. O sulfato de vincristina não deve ser readministrado.

Neoplasias secundárias

Pacientes que receberam quimioterapia com sulfato de vincristina combinado com fármacos anticâncer, conhecidamente carcinogênicos, desenvolveram doenças malignas secundárias. A contribuição do sulfato de vincristina nessa ocorrência não foi determinada. Não foi encontrada evidência de carcinogenicidade após administração intraperitoneal de sulfato de vincristina em ratos e camundongos, apesar desse estudo ser bastante limitado.

Mutagênese

Os testes de laboratório, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, não demonstraram conclusivamente se este fármaco é mutagênico. A fertilidade após o tratamento com sulfato de vincristina não foi estudada em humanos. Relatórios clínicos em pacientes de ambos os sexos que receberam poliquimioterapia, incluindo o sulfato de vincristina, indicam que pode ocorrer azoospermia e amenorreia em pacientes pós-púberes. A recuperação ocorre em muitos meses após o término da quimioterapia em alguns pacientes, mas não em todos. Quando o mesmo tratamento é administrado a pacientes pré-púberes, há menos possibilidade de causar azoospermia e amenorreia permanentes.

O sulfato de vincristina deve ser administrado por profissional experiente. **É extremamente importante certificar-se de que a agulha ou cateter esteja corretamente colocado na veia antes que qualquer quantidade de vincristina seja injetada.**

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Uso durante a Gravidez

Vincizina* CS pode causar dano fetal quando administrado a pacientes grávidas, embora não haja estudos adequados e bem controlados. Após a administração de sulfato de vincristina, 23 a 85% dos fetos de camundongos e hamsters grávidas foram reabsorvidos, sendo produzida malformação fetal em todos os sobreviventes. Foram administradas a 5 macacas, doses únicas de sulfato de vincristina entre os dias 27 a 34 de gravidez. Três dos fetos foram normais e a termo e dois fetos viáveis e a termo apresentaram malformação evidente. Em diversas espécies animais Vincizina* CS pode induzir efeitos teratogênicos, bem como embriofetividade com doses não tóxicas à fêmea grávida.

Mulheres com capacidade reprodutiva devem ser aconselhadas a evitar a gravidez e orientadas sobre anticoncepção, enquanto estiverem sob tratamento com Vincizina* CS.

Se Vincizina* CS for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver recebendo este fármaco, ela deve ser alertada do risco potencial ao feto.



Uso durante a Lactação

Não se sabe se o sulfato de vincristina é excretado no leite humano. Devido ao potencial do sulfato de vincristina causar reações adversas graves em lactentes, a mãe deve ser alertada a não amamentar enquanto estiver em tratamento com Vincizina* CS.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de Vincizina* CS na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- fenitoína: foi relatado que durante a administração simultânea, oral ou intravenosa, de fenitoína e combinações quimioterápicas de antineoplásicos, incluindo o sulfato de vincristina, houve redução dos níveis sanguíneos do anticonvulsivante e consequente aumento do risco de convulsão. Embora a contribuição dos alcalóides da vinca não esteja estabelecida, o ajuste de dose da fenitoína, baseado na monitoração dos níveis sanguíneos, deve ser feito quando ela é usada em combinação com Vincizina* CS. A interação pode resultar da redução de absorção da fenitoína e aumento do seu metabolismo e eliminação.
- L-asparaginase: quando sulfato de vincristina é usado em combinação com L-asparaginase, ele deve ser administrado 12 a 24 horas antes da enzima para diminuir a toxicidade. A administração de L-asparaginase antes do sulfato de vincristina pode reduzir o *clearance* hepático do sulfato de vincristina.
- radioterapia: quando quimioterapia é aplicada em conjunto com radioterapia, o uso de sulfato de vincristina deve ser retardado até que a radioterapia seja completada.
- mitomicina-C: quando os alcalóides da vinca foram usados em combinação com a mitomicina-C, reações de dispneia aguda e broncoespasmo grave foram frequentes (vide “Advertências e Precauções – Respiratório”).
- inibidores da CYP3A4: deve-se ter cautela com pacientes utilizando concomitantemente fármacos que inibem o metabolismo de outros fármacos por via das isoenzimas hepáticas do citocromo P450 na sub-família CYP3A ou em pacientes com disfunção hepática (vide “Posologia – Uso em Disfunção Hepática”). Foi relatado que a administração concomitante de sulfato de vincristina com itraconazol (um inibidor conhecido da mesma via metabólica) causa um início prematuro e/ou piora da gravidade dos efeitos neuromusculares.

Embora não estudados *in vitro* ou *in vivo*, voriconazol pode aumentar a concentração plasmática dos alcalóides da vinca, incluindo sulfato de vincristina e levar a neurotoxicidade. Portanto, é recomendado que o ajuste de dose de sulfato de vincristina seja considerado.

O alopurinol pode aumentar a incidência de depressão da medula óssea induzida por citotóxico.

A neurotoxicidade da vincristina pode ser aditiva ao efeito de outros fármacos que atuam no sistema nervoso periférico.



REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, as reações adversas são reversíveis e relacionadas com a dosagem e dosagem cumulativa. Não é aconselhado a administração de pequenas quantidades diárias de Vincizina* CS por longos períodos. A reação adversa mais comum é alopecia. As reações mais graves são os distúrbios neuromusculares.

Quando são administradas as doses únicas semanais recomendadas, reações adversas como granulocitopenia, dor neurítica e constipação são geralmente de curta duração (menos de 7 dias). Com a diminuição da dose, essas reações podem diminuir ou desaparecer. A gravidade de tais reações parece aumentar quando a quantidade de fármaco calculado é administrada em doses divididas.

Outras reações adversas, tais como alopecia, perda de sensibilidade, parestesia, dificuldade de andar, alterações da marcha, perda dos reflexos tendinosos profundos e perda de massa muscular, podem permanecer pelo menos enquanto durar o tratamento. A disfunção generalizada sensorial e motora pode agravar-se progressivamente com a continuação do tratamento. Na maioria dos casos, as reações adversas desaparecem por volta da sexta semana após a suspensão do tratamento; porém, em alguns pacientes, as dificuldades neuromusculares podem persistir por períodos mais prolongados. O cabelo pode voltar a crescer durante a terapia de manutenção.

Foram relatadas as seguintes reações adversas:

Sangue e sistema linfático: *Granulocitopenia:* o sulfato de vincristina parece não exercer qualquer efeito constante ou significativo sobre as plaquetas ou hemácias. Contudo, foram relatadas anemia e trombocitopenia. A trombocitopenia, se presente quando a terapia com o sulfato de vincristina é iniciada, pode melhorar efetivamente antes do aparecimento da remissão da medula.

Sistema imune: raros casos de reações alérgicas, tais como anafilaxia, *rash* e edema, temporariamente relacionados à terapia com sulfato de vincristina, foram relatados em pacientes recebendo sulfato de vincristina como parte de poliquimioterapia.

Sistema endócrino: foram observadas raras ocorrências de uma síndrome atribuída à secreção inapropriada do hormônio antidiurético em pacientes tratados com sulfato de vincristina. Essa síndrome caracteriza-se por uma elevada excreção urinária de sódio na presença de hiponatremia, doença renal ou supra-renal, hipotensão e desidratação. Azotemia e edema clínico estão ausentes. Tratamento da perda hídrica resultou em melhora na hiponatremia e na perda renal de sódio.

Sistema nervoso (geralmente dose-limitante): dor neurítica, perda sensorial, parestesia, dificuldade de caminhar, alterações da marcha, perda dos reflexos tendinosos profundos, ataxia, paralisia, queda do pé e paresia dos nervos cranianos, especialmente afetando os músculos extra-oculares e laríngeos, dor nas glândulas parótidas, nos membros e mialgias foram relatadas: sendo que as dores nessas áreas podem ser importantes. Foram relatadas convulsões, frequentemente com hipertensão, em poucos pacientes que estavam recebendo Vincizina* CS. Foram relatados diversos casos de convulsões seguidos por coma em crianças. Há relatos de cegueira cortical transitória e atrofia óptica com cegueira. Frequentemente, há uma sequência no aparecimento das reações adversas neuromusculares. Inicialmente, nota-se apenas diminuição sensorial e parestesia. Se o tratamento for mantido pode surgir dor neurítica e, posteriormente, dificuldade motora. Não foi relatada ainda, a existência de algum fármaco que possa reverter as manifestações neuromusculares que acompanham a terapia com Vincizina* CS.



Tratamento com alcalóides da vinca raramente resultaram em danos vestibular e auditivo no oitavo nervo craniano. Manifestações incluem surdez total ou parcial, que podem ser transitórias ou permanentes e dificuldades de equilíbrio, incluindo tontura, nistagmo e vertigem. Atenção especial é garantida quando Vincizina* CS é administrada em associação com outros agentes conhecidos de ototoxicidade, tais como compostos contendo platina.

Sistema cardíaco: combinações de quimioterapia que incluíram o sulfato de vincristina, quando administradas a pacientes que foram previamente tratados com radioterapia do mediastino, foram associadas a doenças arterial coronariana e infarto do miocárdio. A causalidade não foi estabelecida.

Sistema vascular: hipertensão e hipotensão.

Sistema respiratório (acomentando tórax e mediastino): dor faríngea (vide “Advertências e Precauções - Respiratório”).

Sistema gastrointestinal: ocorreram constipação, cólicas abdominais, íleo paralítico, diarreia, náuseas, vômitos, ulcerações orais, necrose e/ou perfuração intestinal e anorexia. A constipação responde bem ao tratamento com enemas e laxativos. A constipação pode levar a obstrução do colo ascendente e, no exame físico, o reto pode encontrar-se vazio. A dor abdominal de cólica, na presença de um reto vazio, pode confundir o médico. Uma radiografia simples do abdome é útil para demonstrar essa condição. Recomenda-se um regime profilático rotineiro contra a constipação para todos os pacientes recebendo Vincizina* CS. Pode ocorrer íleo paralítico, mimetizando "abdome cirúrgico", particularmente em crianças pequenas. Esse quadro resolve-se com a interrupção temporária do tratamento com Vincizina* CS e com tratamento sintomático.

Pele e tecido subcutâneo: alopecia, *rash*.

Sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo: emaciação do músculo, dor nos ossos, dor nas costas, mialgias e dor na mandíbula.

Sistema renal e urinário: foram relatadas poliúria, disúria e retenção urinária devido à atonia da bexiga. Outros fármacos conhecidos por causarem retenção urinária (particularmente em idosos) devem, se possível, ser temporariamente suspensos durante os primeiros dias após a administração de Vincizina* CS.

Alterações gerais e no local de administração: febre, cefaleia, reações no local da injeção, dificuldades de caminhar e perda de peso.



POSOLOGIA

A Vincizina* CS (sulfato de vincristina) é destinada a uso exclusivamente intravenoso. Deve ser administrada somente para indivíduos em tratamento de quimioterapia de câncer (vide “Instruções para Administração e Descarte”).

Deve-se tomar um cuidado extremo no cálculo e administração da dose de Vincizina* CS, visto que a superdosagem poderá ocasionar acidentes muito graves ou fatais (vide “Superdosagem”).

A dose calculada da solução injetável é retirada numa seringa e injetada diretamente numa veia ou num tubo de infusão intravenosa de solução salina ou de glicose, o que for mais apropriado para o paciente (vide “Incompatibilidades”).

Cautela deve ser considerada para se evitar infiltração do tecido subcutâneo. Injeções podem ser completados em cerca de 1 minuto.

Se ocorrer extravasamento nos tecidos adjacentes durante a administração intravenosa de Vincizina* CS, o fármaco pode causar grande irritação. A injeção deve ser interrompida imediatamente e qualquer porção restante da dose deve ser injetada em outra veia. A injeção local de hialuronidase e a aplicação de calor moderado na área do extravasamento ajudam a dispersar o fármaco, diminuindo o desconforto e a possibilidade de celulite.

Atenção: é extremamente importante certificar-se de que a agulha ou cateter estejam corretamente colocados na veia antes que qualquer quantidade de vincristina seja injetada (vide “Advertências e Precauções”).

A Vincizina* CS deve ser administrada através de venóclise ou cateter intacto e deve-se tomar cuidado para que não haja furos ou vazamentos durante a administração. A Vincizina* CS não deve ser administrada a pacientes que estejam recebendo radioterapia hepática.

Uso em Adultos e Idosos

Vincizina* CS é administrada intravenosamente a intervalos semanais. A dose recomendada de Vincizina* CS é de 1,4 à 1,5 mg/m² até uma dose semanal máxima de 2 mg. Pacientes idosos e aqueles que apresentam doença neurológica essencial podem ser mais susceptíveis aos efeitos neurotóxicos da vincristina.

A dose deve ser sempre ajustada individualmente devido à estreita variação entre os níveis terapêuticos e tóxicos e a variação das respostas individuais.

Uso em Crianças

A dose usual de sulfato de vincristina é de 2 mg/m². Para crianças pesando 10 kg ou menos, a dose inicial deve ser de 0,05 mg/kg, administrada uma vez por semana.

Uso em Pacientes com Disfunção Hepática

Uma redução de 50% na dose de Vincizina* CS é recomendada para pacientes com bilirrubina sérica direta acima de 3 mg/100 mL (51 µM/L) (vide “Advertências e Precauções – Disfunção Hepática”).



Incompatibilidades

A Vincizina* CS nunca deve ser misturada com qualquer outro fármaco e não deve ser diluída em soluções que aumentem ou reduzam o pH fora da variação de 3,5 a 5,5. Não deve ser misturada com qualquer outra solução que não seja a solução salina normal ou glicose.

Instruções para Administração e Descarte

Guia para manuseio seguro de agentes antineoplásicos: preparações citotóxicas não devem ser manuseadas por mulheres grávidas.

Somente pessoal treinado deve reconstituir o fármaco e deve ser realizada numa área reservada para isso. A superfície de trabalho deve ser protegida por material descartável, constituído de papel absorvente com fundo plástico.

Deve-se usar luvas protetoras, máscaras e vestimenta adequada.

Precauções devem ser consideradas para se evitar o contato acidental do fármaco com os olhos. Pode ocorrer irritação grave se ocorrer contaminação acidental (ou mesmo ulceração da córnea, se o fármaco for liberado sob pressão). O olho deve ser lavado profunda e imediatamente com água.

Recomenda-se a utilização de seringas "Luer-Lock" ajustáveis e de largo diâmetro interno para minimizar a pressão e eventual formação de aerossol. A formação de aerossol pode ser reduzida pela utilização de agulha com vácuo.

Não adicione líquidos extras ao frasco-ampola antes da remoção da dose. Retire a solução de Vincizina* CS numa seringa precisa, medindo a dose cuidadosamente. Não adicione líquidos extras no frasco-ampola na tentativa de esvaziá-la completamente.

Precauções e cuidados adequados devem ser considerados no descarte dos itens (seringas, agulhas, etc.) usados para reconstituir o fármaco citotóxico.

Antes da administração, as medicações para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto a partículas em suspensão e descoloração, quando a solução e o frasco o permitirem.

Conservação

Os frascos-ampola de Vincizina* CS (sulfato de vincristina) devem ser armazenados sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegidos da luz. Não congelar. O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.



SUPERDOSAGEM

As reações adversas com a superdosagem de Vincizina* CS (sulfato de vincristina) são relacionadas com a dose. Houve morte em crianças menores de 13 anos após receberem 10 vezes a dose recomendada de sulfato de vincristina. Podem ocorrer sintomas graves nesse grupo de pacientes após doses de 3 a 4 mg/m². Podem ocorrer sintomas graves em adultos após doses únicas de 3 mg/m² ou mais. Portanto, após a administração de doses superiores às recomendadas, os pacientes podem sentir as reações adversas de modo intenso.

O tratamento de apoio deve incluir:

- 1) prevenção das reações adversas resultantes da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (incluindo restrição da ingestão de líquidos e talvez o uso de um diurético agindo sobre a função da alça de Henle e do túbulo distal);
- 2) administração de anticonvulsivantes;
- 3) uso de enemas ou catárticos para prevenir íleo paralítico (em alguns casos, a descompressão do trato gastrointestinal poderá ser necessária);
- 4) monitoração do sistema cardiovascular;
- 5) hemogramas diários para orientação da necessidade de transfusão.

Foi observado que o ácido folínico tem um efeito protetor em camundongos normais, aos quais foram administradas doses letais de sulfato de vincristina. Relatos isolados sugerem que o ácido folínico pode ser útil no tratamento de pacientes que tenham recebido uma superdosagem de sulfato de vincristina. Um esquema sugerido é administrar 100 mg de ácido folínico, por via intravenosa, a cada 3 horas por 24 horas e depois a cada 6 horas por, no mínimo, 48 horas. É previsto, que os níveis teciduais de sulfato de vincristina permaneçam significativamente elevados por, no mínimo, 72 horas. O tratamento com ácido folínico não elimina a necessidade das medidas de apoio acima mencionadas.

A hemodiálise parece não auxiliar o tratamento da superdosagem já que uma quantidade muito pequena do fármaco aparece no líquido de diálise. Não há dados clínicos publicados sobre as consequências de ingestão oral de vincristina. Se ocorrer ingestão oral, o estômago deve ser esvaziado, seguido de administração oral de carvão ativado e catártico.



PARTE IV

MS - 1.0216.0185

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Fabricado e Embalado por:

Pfizer (Perth) Pty Ltd

Bentley - Austrália

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

* Marca depositada

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br



VIN03