

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vincristina Teva 1 mg/ml Solução Injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sulfato de Vincristina

Quantidade por frasco-ampola de 1 ml – 1,0 mg (Vincristina anidra)

Quantidade por frasco-ampola de 2 ml – 2,0 mg (Vincristina anidra)

Quantidade por frasco-ampola de 5 ml – 5,0 mg (Vincristina anidra)

Excipientes com efeito conhecido: Para-hidroxibenzoato de etilo (E214) - 1.8 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) - 0.2 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Vincristina pode, normalmente em associação com outros fármacos, ser empregue no tratamento da leucemia em fase aguda, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma da pequena célula pulmonar (rabdmiosarcoma, osteosarcoma, e sarcoma de Ewing), purpura trombocitopénica idiopática, carcinoma cervical, neuroblastoma, tumor de Wilms e carcinoma da mama, metastizado.

4.2 Posologia e modo de administração

O fármaco deve ser administrado com intervalos semanais. Em combinação com outros agentes antineoplásicos, a frequência da administração estará dependente do protocolo.

Devem ser tomadas medidas de cuidado extremo quando se efetua o cálculo da dose a administrar de sulfato de Vincristina, uma vez que a sobredosagem pode ter um resultado muito grave ou mesmo fatal.

Adultos

De acordo com a superfície corporal

1,4mg/m² até à posologia máxima semanal de 2mg.

De acordo com o peso corporal:

Na leucemia em adultos, a posologia sugerida é 0,025-0,075mg/kg de peso corporal, administrada em dose semanal.

O Sulfato de Vincristina também tem sido utilizado com êxito em sequência ou em combinação com outros agentes disponíveis e eficazes no tratamento da leucemia.

Para outros tumores, que não a leucemia, sugere-se uma posologia de 0,025mg/kg/semana até que sejam observadas algumas melhoras. Contudo, podem

utilizar-se posologias menos elevadas, na média de 0,005-0,01mg/kg, como terapia de manutenção, desde que o efeito antineoplásico seja mantido.

A posologia deve ser ajustada individualmente, dada a estreita margem existente entre o tratamento e os níveis de toxicidade, bem como as variações de resposta de cada indivíduo.

População pediátrica

De acordo com a superfície corporal:

2mg/m². Para crianças com 10kg ou menos, a dose inicial deve ser 0,05mg/kg, uma vez por semana.

De acordo com o peso corporal:

As remissões da leucemia aguda têm sido induzidas com doses semanais de 0,05-0,15mg/kg de peso corporal.

Em crianças com leucemia aguda, pode ser utilizada o seguinte esquema posológico:

1.^a dose: 0,05mg/Kg,

2.^a dose: 0,075mg/Kg,

3.^a dose: 0,1mg/Kg,

4.^a dose: 0,125mg/Kg, até um máximo de 0,15mg/Kg.

Não há necessidade de aumentar a posologia para além do nível que produz benefício terapêutico. Uma vez obtida a remissão, a posologia pode ser reduzida, nalguns casos, para um nível de manutenção entre 0,05 a 0,075mg/Kg/semana.

O sulfato de Vincristina só deve ser empregue sob estrita supervisão médica, efetuada por clínicos experientes na terapia com agentes citotóxicos.

População geriátrica

A dosagem referida para adultos é aplicável a esta população.

Outras populações

É recomendada uma redução de cerca de 50% da dose de sulfato de Vincristina, em doentes que apresentem valores séricos de bilirrubina acima de 3 mg/100 ml.

O sulfato de Vincristina não deve ser administrado a doentes que estejam a receber radioterapia, cujos campos incluam o fígado.

Quando associada à L-asparaginase, a Vincristina deve ser administrada 12 a 24 horas antes da enzima, com vista a minimizar a toxicidade. A administração da L-asparaginase antes do sulfato de Vincristina pode reduzir a depuração hepática do fármaco.

Em casos graves de neurotoxicidade, a Vincristina não deve ser administrada principalmente no caso de parestesia. Quando se verifica um decréscimo nas queixas após a descontinuação da Vincristina, o tratamento pode ser recomeçado com uma dose de 50%.

Modo de administração

A VINCRISTINA DESTINA-SE APENAS A ADMINISTRAÇÃO I.V.

O Sulfato de Vincristina só deve ser administrado pela via intravenosa. A administração intratecal de Vincristina origina uma neurotoxicidade fatal.

Os fármacos para administração parenteral devem ser inspecionados visualmente, verificando-se se existem partículas em suspensão ou descoloração, antes de serem administrados.

A dose calculada de solução é colocada numa seringa e injetada diretamente na veia ou na tubuladura de uma infusão I.V., conforme for mais adequado para o doente.

O sulfato de Vincristina pode ser administrado por via intravenosa, por perfusão ou como um bólus com a duração de pelo menos 1 minuto pelo tubo de perfusão corrente. Devem ser tomadas as devidas precauções para evitar infiltração dos tecidos subcutâneos. Se ocorrer extravasão tecidular durante a administração intravenosa do sulfato de Vincristina, esta pode causar uma irritação considerável (ver secção 4.4). Para prevenir irritação vascular, a veia deve ser bem irrigada após a administração da Vincristina.

Vincristina injetável pode ser diluído em Cloreto de Sódio injetável a 0,9% ou sol. de Dextrose injetável a 5%. A solução permanece física e quimicamente estável, quando diluída numa concentração de 0.01 mg/ml a 0.1mg/ml, durante 48 horas quando conservada entre 2°C - 8°C e durante 24 horas quando conservada entre 15°C - 25°C.

4.3 Contraindicações

O sulfato de Vincristina está contraindicado:

Em doentes com hipersensibilidade ao sulfato de Vincristina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;

Em doentes com alterações neuromusculares (por exemplo síndrome de Charcot-Marie-Tooth na sua forma desmielinizante);

Em doentes com insuficiência hepática grave;

Em doentes com obstipação e íleo iminente, particularmente em crianças;

Em doentes em fase de terapia por radiação em campos que incluem o fígado,

Durante a gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Sulfato de Vincristina apenas deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no manuseamento de agentes quimioterápicos. O diagnóstico adequado e infraestruturas de tratamento devem estar disponíveis de modo a assegurar a terapia correta e possíveis complicações.

Dada a possibilidade de ocorrência de uma sobredosagem com as suas sequelas neurológicas, todo o pessoal envolvido deve ser conhecedor das normas de manuseio correto do fármaco.

O Sulfato de Vincristina destina-se apenas a ser administrado via I.V. A administração intratecal é fatal.

Seringas contendo este fármaco deverão ter a seguinte indicação:

“VINCRISTINA APENAS PARA USO ENDOVENOSO, FATAL SE ADMINISTRADO POR OUTRAS VIAS.”

Após administração intratecal inadvertida, é necessária uma intervenção neurocirúrgica imediata por forma a prevenir uma paralisia ascendente que culmina em morte. Num número bastante reduzido de doentes, paralisia e morte subsequente foram evitadas. Apesar disso, os doentes contraíram sequelas neurológicas graves, com recuperação limitada.

Com base nas publicações que descrevem estes casos de sobrevivência, a administração intratecal deve ser seguida do seguinte procedimento:

Remoção de tanto líquido cefalorraquidiano (LCR) quanto o que for seguro remover;

Inserção de um cateter epidural no espaço subaracnoide, via espaço intervertebral, acima do acesso lombar inicial e irrigação do LCR com solução de Ringer lactato. Plasma recentemente congelado deve ser utilizado, caso disponível, numa proporção de 25 mL por cada litro de Solução de Ringer;

Inserção de um dreno intraventricular ou cateter por um neurocirurgião e continuação da irrigação do LCR, com remoção de líquido através do acesso lombar, conectado a um sistema de drenagem fechado. A solução de Ringer lactada deve ser dada por perfusão contínua a 150 mL/h, ou a 75 mL/h caso o plasma recentemente congelado tenha sido utilizado.

A taxa de perfusão deve ser ajustada de modo a manter um nível proteico no LCR de 150 mg/L.

As medidas seguintes também foram utilizadas, mas não demonstraram ser essenciais:

Administração endovenosa de ácido folínico como bólus de 100 mg, e depois perfundido a uma velocidade de 25 mg/h por 24h. Seguiu-se doses de 25 mg em bólus IV a cada 6 horas, por uma semana;

Administração endovenosa de ácido glutâmico 10 g durante 24h, seguido de 500 mg três vezes ao dia por via oral, durante um mês;

Foi administrada, por via endovenosa, piridoxina numa dose de 50 mg, durante meia hora, a cada oito horas.

O papel destas medidas na redução da neurotoxicidade não é claro.

Pode surgir após administração errónea, irritação de tecidos e necrose resultantes de extravasão subcutânea. A infiltração de hidrocortisona na posologia de 20-25mg/ml de Sulfato de Vincristina extravasado, é um tratamento eficaz. A injeção local de hialuronidase e a aplicação de calor moderado na área da extravasão, ajudam a dispersar o fármaco e a minimizar a sensação de desconforto.

Na eventualidade de ocorrer um contacto accidental com a pele, lavar abundantemente com água e sabão suave.

Requer-se especial cuidado na utilização do Sulfato de Vincristina quando o doente tem uma lesão cirúrgica recente. Uma vez que uma porção significativa de Sulfato de Vincristina pode penetrar no local da incisão, como resultado de escoamento capilar e pode criar uma reação de endurecimento, inflamatória e de necrose local, recomenda-se precaução na programação temporal se uma injeção de Sulfato de Vincristina I.V., na presença de uma lesão cirúrgica recente ou mesmo na presença de qualquer lesão.

Dever-se-á ter cuidado para evitar o contacto do fármaco com os olhos, em concentrações clínicas. Se ocorrer um contacto accidental, pode resultar irritação grave (ou mesmo ulceração da córnea, se o produto for projetado sob pressão). Os olhos deverão ser imediata e abundantemente lavados.

Nos doentes em tratamento com Vincristina, devem realizar-se exames regulares ao campo visual e fundoscopia e o tratamento deverá ser interrompido à menor suspeita de envolvimento do nervo ótico ou retiniano. Qualquer queixa de dor nos olhos ou perda de visão, deverá ser objeto de avaliação oftalmológica. Deste modo, a toxicidade do nervo ótico pode distinguir-se da infiltração leucémica e poderá ser instituído tratamento adequado.

Recomenda-se um regime profilático de rotina usando enemas ou laxantes, para todos os doentes tratados com Vincristina.

Para além disso, uma vez que a obstipação é grave em doentes com antecedentes de dor submaxilar, este sintoma pode ser utilizado como advertência para instituir

rapidamente um tratamento eficaz desta reação adversa. O Sulfato de Vincristina não deve ser administrado a doentes que estejam a receber terapia de radiação, especialmente no fígado.

A total prevenção da alopecia não é possível. Contudo, a utilização de uma touca de gelo pode ajudar a diminuir a propagação da alopecia. Não deve utilizar-se a touca de gelo quando existem células cancerígenas em circulação (como na leucemia ou linfoma) ou quando ainda estão presentes implantes tumorais.

A terapia efetiva com Vincristina não deve ser seguida na presença de granulocitopenia, como é o caso da Vinblastina e outros agentes oncológicos. Um estudo sobre os efeitos secundários da Vincristina em todas as faixas etárias, revelou que, normalmente, mais do que a mielodepressão, é a toxicidade neuromuscular que mais limita a dose. Contudo, devido a sintomas de possível granulocitopenia, tanto o médico como o doente devem estar alerta a sinais de qualquer infeção. Apesar da existência prévia de granulocitopenia não implicar a contra-indicação do fármaco, o aparecimento de granulocitopenia durante o tratamento, torna necessário cuidado especial antes de administrar a dose seguinte.

Visto que pode ocorrer leucopenia, o médico e o doente devem estar alertados para uma possível complicação infecciosa. Se esta ocorrer, devem ser tomadas medidas adequadas, incluindo um possível atraso na administração da dose seguinte de Vincristina. Se for diagnosticada uma leucemia ao nível do sistema nervoso central, podem ser necessários outros agentes adicionais e outras vias de administração, pois a Vincristina não atravessa a barreira hemato-encefálica.

Elevação aguda dos níveis séricos de ácido úrico pode ocorrer durante a indução da remissão com leucemia aguda. Assim, os níveis séricos de ácido úrico devem ser determinados com frequência nas primeiras 3-4 semanas de tratamento, ou medidas adequadas deverão ser implementadas para prevenir a ocorrência de neuropatia causada pelo ácido úrico.

Deverá ser prestada particular atenção à posologia e aos efeitos secundários neurológicos quando se administra Vincristina em doentes com perturbações neuromusculares pré-existentes e quando são utilizados outros fármacos com potencial neurotóxico.

Foram reportados casos de reações neurotóxicas idiossincráticas com a utilização do sulfato de Vincristina. É necessária particular atenção aos sintomas, sinais e pesquisas laboratoriais. É útil estar-se preparado para que haja uma inadequada secreção da hormona antidiurética e convulsões quando os efeitos secundários e distensão abdominal marcada se desenvolveram após a administração de uma dose usualmente não tóxica de sulfato de Vincristina.

Dificuldade em respirar e broncospasmo grave, foram reportados após administração dos alcaloides da vinca. Estas reações deram-se mais frequentemente quando os alcaloides da vinca foram utilizados em combinação com a Mitomicina-C e podem requerer um tratamento mais agressivo, particularmente quando se está em presença de uma insuficiência pulmonar pré-existente. O início destas reações pode ocorrer minutos ou horas após a injeção dos alcaloides da vinca e pode mesmo

ocorrer 2 semanas após a administração da Mitomicina. Pode ocorrer dispneia progressiva que requer terapia crónica. A Vincristina não deve ser readministrada.

Os doentes que receberam combinações quimioterápicas que incluam a Vincristina com carcinogénios conhecidos, desenvolveram tumores secundários. A contribuição da Vincristina neste desenvolvimento ainda não foi determinada. Não houve evidência de carcinogenicidade após administração intraperitoneal de Vincristina em ratos e ratinhos, apesar deste estudo ser limitado.

Medidas de contraceção deverão ser tomadas pelos doentes de ambos os sexos durante o período de tratamento e até seis meses após descontinuação do mesmo (ver secção 4.6).

População pediátrica

Crianças pequenas, que, por natureza têm uma área de superfície corporal relativamente grande comparada com o seu peso, mostraram toxicidade neurológica aumentada e toxicidade hepática secundária à quimioterapia de indução nos casos de leucemia linfoblástica infantil aguda, em comparação a crianças mais crescidas.

Uso no idoso

Embora não tenham sido realizados estudos apropriados em população geriátrica, os doentes idosos parecem ser mais suscetíveis aos efeitos neurotóxicos do fármaco.

Testes laboratoriais

Visto que a toxicidade clínica limitante da dose se manifesta como neurotoxicidade, a avaliação clínica (i.e. história médica, exame físico) é necessária para uma possível alteração da posologia. Após a administração de Sulfato de Vincristina, alguns doentes podem ter uma diminuição de glóbulos brancos ou de plaquetas, particularmente quando a terapia prévia ou a própria doença reduziu a função da medula óssea. Por isso, deve efetuar-se um hemograma completo antes da administração da dose. Também pode ocorrer uma elevação aguda do ácido úrico sérico durante a indução da remissão na leucemia aguda; por esse motivo devem determinar-se frequentemente os níveis do ácido úrico sérico durante as primeiras 3-4 semanas do tratamento, ou devem ser tomadas as medidas adequadas para prevenir a neuropatia provocada pelo ácido úrico.

O laboratório que efetua estes testes deve ser consultado no que respeita à sua média de valores normais.

Sugere-se que o sódio sérico seja medido periodicamente durante a terapia com Vincristina. A presença de hiponatremia devida a secreção inapropriada da hormona antidiurética, deve ser reconhecida de imediato e deve instituir-se adequada restrição de fluídos para evitar tonturas hiponatremicas.

É particularmente importante estar atento à possível associação entre a terapia com Sulfato de Vincristina e a hipotensão ortostática, principalmente em doentes idosos e naqueles que recebem outra medicação hipotensora, para evitar episódios graves de hipotensão.

A coincidência entre a administração de Sulfato de Vincristina, os sintomas e a evidência objetiva de lesão miocárdica sugere que nos doentes que recebam o fármaco, deve realizar-se regularmente, um eletrocardiograma.

Em pediatria oncológica, é necessário monitorizar o estado intelectual, emocional, linguístico e neuropsicológico dos doentes.

Devem monitorizar-se os seguintes parâmetros: BUN (nitrogénio da ureia sanguínea), depuração da creatinina, hematócrito, contagem de plaquetas, bilirrubina sérica, SGOT (transaminase glutâmica oxaloacética sérica), SPGT (transaminase glutâmica pirúvica sérica), LDH (desidrogenase láctica), ácido úrico sérico, determinações diferenciais e totais de leucócitos.

Este medicamento contém para-hidroxibenzoato de etilo e Para-hidroxibenzoato de propilo. Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas), e excecionalmente, broncospasmo.

Excipientes

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml de solução injectável, ou seja, é praticamente "isento de sódio"

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações comuns a todos os citotóxicos

Doenças tumorais aumentam o risco trombótico e, como tal, o tratamento concomitante com anticoagulantes é frequente. Devido à grande intravariabilidade da capacidade de coagulação durante processos patológicos e à eventualidade de ocorrerem interações entre os fármacos anticoagulantes e antitumorais, a frequência da monitorização INR (International Normalised Ratio) deve ser aumentada, caso a terapêutica anticoagulante seja instaurada.

Inibidores das isoenzimas do citocromo P450 e P-glicoproteína

Os alcaloides da vinca são metabolizados pelo citocromo P450, nomeadamente a isoenzima 3A4, e são substratos para a P-glicoproteína.

Assim, na presença de inibidores destas enzimas, uma concentração plasmática aumentada de Vincristina poderá ocorrer. Alguns desses inibidores são ritonavir, nelfinavir, cetoconazole, itraconazole, eritromicina, ciclosporina, nifedipina e nefazodona.

A administração concomitante de itraconazole e Vincristina está associada a efeitos adversos neuromusculares prematuros ou de severidade aumentada, provavelmente por inibição do metabolismo da Vincristina.

Fenitoína e fosfofenitoína

A administração simultânea, oral ou endovenosa, de Fenitoína ou fosfofenitoína e associações de quimioterapia antineoplásica que incluam a Vincristina, podem reduzir os níveis sanguíneos do anticonvulsivante e aumentar a atividade convulsiva. O ajuste da posologia deverá realizar-se com base em determinações, em série, dos níveis sanguíneos.

Não está bem determinado qual o contributo da Vincristina para esta interação. Pode resultar de uma insuficiente absorção da Fenitoína, um aumento na taxa do seu metabolismo ou eliminação. Esta combinação é desaconselhada.

Asparaginase/Isoniazida e outros medicamentos neurotóxicos

Tem de ser considerada a possibilidade de aparecimento de neuropatias periféricas graves e prolongadas pela administração de medicamentos neurotóxicos a doentes

tratados com Vincristina. Nestes doentes, a administração destes medicamentos deverá fazer-se com precaução e sob constante supervisão neurológica.

Medicamentos antigotosos

A Vincristina pode aumentar o nível do ácido úrico no sangue. Para controlar a hiperuricemia e a gota, pode ser necessário ajustar a posologia dos medicamentos antigotosos.

Tratamento mielodepressor

O uso simultâneo de Vincristina com outros medicamentos mielodepressores, tais como a Doxorrubicina (especialmente com Prednisolona) podem aumentar os efeitos mielodepressores totais.

Mitomicina C

Podem ocorrer reações pulmonares agudas.

Medicamentos causadores de discrasia sanguínea

A administração concomitante de tais combinações podem provocar um aumento da leucopénia e/ou trombocitopénia dos efeitos da Vincristina. Por isso, pode ser necessário ajuste da posologia da Vincristina, baseado nos parâmetros hematológicos.

Digoxina

Os doentes que recebem quimioterapia podem ter uma absorção insuficiente de Digoxina. A amplitude da redução parece ser suficiente para reduzir o efeito terapêutico da Digoxina nalguns doentes. No entanto, deve ter-se cuidado ao administrar tal combinação e pode ser necessário um ajuste da posologia de Digoxina.

Vacinas de vírus mortos

Dado que os mecanismos normais de defesa podem estar deprimidos pelo tratamento com Vincristina, a resposta humoral à vacina pode estar diminuída. O intervalo entre a descontinuação dos medicamentos que causam imunodepressão e a recuperação da capacidade de resposta do doente à vacina, depende da intensidade e do tipo de medicação causador da imunodepressão, da própria doença e de outros fatores. Normalmente varia entre 3 meses a 1 ano.

Vacinas de vírus vivos

Dado que os mecanismos normais de defesa podem estar deprimidos pelo tratamento com Vincristina, a administração simultânea de uma vacina viva pode potenciar a replicação do vírus da vacina e aumentar os efeitos adversos da mesma e/ou diminuir a resposta humoral do doente à vacina. A imunização destes doentes apenas deve ser realizada com extrema precaução, após avaliação cuidadosa do estado hematológico do doente e apenas com o conhecimento e consentimento do médico responsável pela administração do sulfato de Vincristina. O intervalo entre a descontinuação dos medicamentos que causam imunodepressão e a recuperação da capacidade de resposta do doente à vacina, depende da intensidade e do tipo de medicação que causa a imunodepressão, da própria doença e de outros fatores. Normalmente varia entre 3 meses a 1 ano.

Os doentes com leucemia em fase de remissão, não devem receber vacinas vivas, no mínimo, até 3 meses após o seu último tratamento. A imunização com a vacina oral

de polio-vírus deve também ser suspensa em indivíduos em contacto estreito com o doente, especialmente familiares.

Radioterapia

A radiação pode aumentar a neurotoxicidade periférica da Vincristina. Tem sido sugerido que a administração de Vincristina pode tornar os nervos periféricos mais suscetíveis a trauma físico e que a Vincristina pode retardar a recuperação dos nervos danificados através do dano causado pelo tumor.

Ciclosporina, tacrolimus

Pode ocorrer imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

Outras interações

Neuropatias atípicas com sensações de picada e rubor nas extremidades distais foram descritas mais frequentemente em doente recebendo tratamento concomitante de Vincristina e Fatores Estimuladores de Colónias (G-CSF, GM-CSF).

Foram reportados casos de toxicidade hepática severa em doentes com tumor de Wilm a receber tratamento concomitante com Vincristina e dactinomicina.

Em combinação com bleomicina, a Vincristina pode causar Síndrome de Raynaud de forma dose-dependente.

Interferência no diagnóstico

As concentrações de ácido úrico potássico e sérico no sangue e na urina, podem aumentar.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A informação existente acerca do uso de vincristina em doentes grávidas é muito reduzida. Estudos em modelos animais demonstraram a existência de teratogenicidade e outras formas de toxicidade sobre a reprodução. De acordo com o conhecimento existente, a administração de Vincristina a doentes grávidas não deve ocorrer, especialmente no primeiro trimestre.

As mulheres em idade fértil não devem iniciar o tratamento com Vincristina até que uma potencial gravidez esteja fora de consideração. Deve haver um aconselhamento acerca dos graves riscos que uma gravidez no decurso do tratamento, representa para o feto. Quer os homens quer as mulheres sujeitas à terapia com Vincristina devem empregar medidas anticoncepcionais eficazes durante, e 3 meses após o fim do tratamento. (ver secção 4.3.).

Efeitos genotóxicos podem ocorrer aquando do tratamento com Vincristina. A possibilidade de aconselhamento genético deve ser considerada caso a gravidez ocorra durante a terapêutica com Vincristina, ou na eventualidade de doentes atuais procurarem engravidar após a terapêutica.

Fertilidade

O tratamento com Vincristina pode causar infertilidade irreversível. A possível reversão destes efeitos depende da idade do doente e da dose que lhe foi administrada.

Azoospermia é comumente observada em doentes do sexo masculino submetidos a um tratamento de combinação de Vincristina e prednisolona com ciclofosfamida ou mecloretamina e procarbazina. Embora menos comum, casos de amenorreia em doentes submetidas a uma quimioterapia com Vincristina já foram observados.

Doentes a ser submetidos a terapêuticas com Vincristina devem ser consultados acerca de planos futuros no âmbito da fertilidade. Doentes do sexo masculino devem ainda ser consultados acerca de preservação de esperma.

Aleitamento

Durante a terapia com Vincristina a mulher não deve amamentar, uma vez que não existe informação sobre a excreção de Vincristina no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do fármaco na capacidade para conduzir. Porém, como a Vincristina pode causar efeitos neurológicos, a possibilidade que este fármaco influencia a capacidade para conduzir deve ser tida em consideração.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do Perfil de Segurança

Os efeitos tóxicos mais importantes exercidos pela Vincristina estão associados ao Sistema Nervoso Central.

De forma generalizada, os efeitos adversos são reversíveis e dependentes da dose. Os mais frequentes são neurotoxicidade e alopecia. Os mais problemáticos são os de origem neuromuscular.

Lista de efeitos adversos

Os efeitos indesejáveis são apresentados por Classe de Sistema de Órgãos e por frequência de ocorrência. As categorias de frequência estão definidas como: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados existentes).

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Malignidade secundária relacionada com o tratamento

Doentes tratados com Vincristina em combinação com outros produtos citotóxicos, os quais sejam carcinogénicos, provocaram o desenvolvimento de tumores secundários.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequente: trombocitose temporária.

Pouco frequente: depressão severa da medula óssea, anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Frequente: falta de ar e broncoespasmos de ocorrência aguda, que podem ser severos e pôr em risco a vida do doente. Estes efeitos foram observados após administração de alcaloides da vinca, especialmente quando administrados concomitantemente com mitomicina. A reação pode ocorrer dentro de poucos minutos até horas após a administração de Vincristina ou até duas semanas após uma dose de mitomicina.

Raro: reações alérgicas, como anafilaxia, erupções cutâneas e edema, possivelmente relacionadas com a Vincristina quando utilizada em regimes terapêuticos de combinação.

Doenças do sistema nervoso

A toxicidade neurológica é o efeito adverso mais importante da terapêutica com Vincristina. É dose e idade dependente. Como resultado desta neurotoxicidade, podem ocorrer obstipação e ileus (ver Doenças gastrointestinais).

Frequente: A mais frequente é neuropatia periférica (sensorial e motor), ocorrendo em quase todos os doentes. É comum o desenvolvimento dos efeitos adversos neuromusculares numa determinada ordem. Primeiramente, apenas distúrbios sensoriais e parestesia ocorrem. Com a continuação do tratamento, dor nervosa (nomeadamente no maxilar e testículos) e outras dificuldades motoras podem ocorrer. Continuação do tratamento deu origem a descrição de efeitos com perda dos reflexos dos tendões profundos, fraqueza muscular, ataxia e paralisia. Afeções do nervo craniano, a partir do qual podem ocorrer paresia isolada e/ou paralisia dos músculos que inerva, podem ocorrer que haja fraqueza muscular em qualquer outra parte. Paralisia do nervo craniano e fraqueza muscular da laringe pode causar rouquidão e paresia das cordas vocais, dentro do qual se insere uma paresia das cordas vocais bilateral que é potencial risco para a vida. Fraqueza muscular dos músculos exteriores oculares pode causar ptose e neuropatia ocular. Está descrita cegueira de origem cortical transiente. A Vincristina causa também toxicidade autonómica e toxicidade no Sistema Nervoso Central, embora menos frequentemente que a neuropatia periférica. Observa-se ainda visão dupla e atrofia ótica.

Pouco frequente: Convulsões, frequentemente acompanhadas de hipertensão. Alguns casos de convulsões seguidas de coma foram reportados em crianças. Efeitos no SNC como estado de consciência alterado, depressão, agitação, sonolência, confusão, psicoses e alucinações podem ocorrer.

Desconhecido: leucoencefalopatia

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequente: surdez

Cardiopatias

Pouco frequente: doença coronária, enfarte do miocárdio.

Doença coronária arterial e enfarte do miocárdio ocorreram em doentes tratados com Vincristina em quimioterapia de combinação e que tinham sido previamente tratados com radioterapia do mediastino.

Raro: hipotensão e hipertensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram descritos broncoespasmo severo e dispneia causados por alcaloides da vinca, alguns dos quais usados em combinação com mitomicina C.

Doenças gastrointestinais

Frequente: náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal. A obstipação pode ocorrer como resultado de impactação da parte anterior dos intestinos, enquanto que o reto se mantém vazio. Neste caso, dor abdominal do tipo cólica pode ocorrer.

Pouco frequente: apetite reduzido, perda de peso, anorexia, diarreia, ileu paralítico (especialmente em crianças jovens).

Raro: inflamação da membrana mucosa da boca, necrose intestinal e perfuração.

Muito raro: pancreatite.

Afeções hepatobiliares

Raro: doença hepática veno-oclusiva (especialmente em crianças).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequente: alopecia (reversível).

Doenças renais e urinárias

Em doentes idosos, terapêutica com fármacos que causem retenção urinária deve ser interrompida nos primeiros dias após a administração de Vincristina.

Pouco frequente: poliúria, disúria, retenção urinária por atonia da bexiga, hiperuricemia e nefropatia pelo ácido úrico.

Raro: síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH). Este síndrome pode estar relacionado com a neurotoxicidade do fármaco, possivelmente por efeito direto no hipotálamo. Nestes doentes ocorre hiponatremia, combinada com excreção urinária de sódio, sem indicação de distúrbios renais ou adrenais, hipotensão, desidratação, azotémia ou edema. Com restrição de ingestão de líquidos, a hiponatremia e a perda de sódio na urina podem ser melhoradas.

Muito raro: incontinência.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Infertilidade irreversível após quimioterapia com Vincristina é mais comum nos homens que nas mulheres.

Frequente: azoospermia foi observada em homens tratados com uma combinação de Vincristina e prednisolona com ciclofosfamida ou mecloretamina e procarbazina.

Pouco frequente: amenorreia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequente: irritação no local da injeção.

Pouco frequente: febre, flebite, dor, celulite e necrose tecidular. Estes sintomas podem ocorrer após irritação da parede do vaso sanguíneo, ou após extravasamento durante a administração.

Raro: cefaleia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Dado que não existe nenhum antídoto conhecido, devem tomar-se todas as medidas possíveis para evitar a sobredosagem, e que incluem:

- * A quimioterapia apenas deve ser efetuada sob a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterápicos.
- * Deve dispor-se de instalações de tratamento e diagnóstico adequadas para assegurar o correto manuseamento da terapia e de possíveis complicações.
- * Todo o pessoal envolvido no manuseamento destes produtos deve ser conhecedor dos perigos potenciais. A administração destes fármacos nunca deve ser encarada como tarefa de rotina.
- * Devem estar disponíveis gráficos das posologias normais em todas as salas de enfermagem e locais onde o fármaco é administrado ou preparado.
- * As doses devem ser cuidadosamente calculadas, em mg/Kg ou mg/m², e anotadas em gráficos.

Manifestações

As reações secundárias do Sulfato de Vincristina estão relacionadas com a dose, pelo que após uma sobredosagem, estas aparecem com maior gravidade.

Em crianças com menos de 13 anos de idade, verificou-se a morte com doses de Vincristina 10 vezes superiores às recomendadas para tratamento. Podem ocorrer sintomas graves neste grupo de doentes após doses de 3-4mg/ m². Em adultos, poderá esperar-se a ocorrência de sintomas graves após doses únicas de 3mg/ m² ou superiores.

Tratamento

Não existe antídoto conhecido para o fármaco. O tratamento é sintomático e de suporte. Uma vez detetada uma sobredosagem, é necessária estreita observação do doente, considerando as seguintes medidas:

- * Monitorização estrita dos eletrólitos séricos e do balanço hídrico durante, pelo menos, 10 dias e, se ocorrerem sinais de secreção inadequada de ADH, instituir restrição líquida.
- * Administração de um anticonvulsivo para controlo das convulsões.
- * Caso ocorra neutropénia profunda, deve ser considerado o possível aparecimento de infeção. Nestes casos, pode ser necessário recorrer a vigilância da infeção, isolamento protectivo e tratamento com antibióticos.
- * Monitorização do sistema cardiovascular.
- * Se necessário, dar suporte com transfusões de eritrócitos e plaquetas.
- * Usar laxativos ou enemas para prevenir o íleo.
- * Pode ser usado Folinato de Cálcio. Um esquema sugerido é de 100mg I.V., cada 3 horas durante 24 horas e depois, cada 6 horas, durante, pelo menos, 48 horas. Teoricamente, (com base em dados farmacocinéticos) pode esperar-se que os níveis de Vincristina nos tecidos permaneçam significativamente elevados durante, pelo menos 72 horas. O tratamento com Folinato de Cálcio não elimina a necessidade das medidas de suporte acima mencionadas.

A maior parte de uma dose I.V. de Vincristina é excretada para a bília após rápida ligação aos tecidos. Dado que apenas uma mínima quantidade do produto aparece em diálise, a hemodiálise parece não ser útil em casos de sobredosagem. Não existem dados clínicos publicados acerca das consequências da ingestão oral de Vincristina. Se ocorrer ingestão, deverá evacuar-se o estômago, seguindo-se a administração oral de carvão ativado e de um catártico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: 16.1.7 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que interferem com a tubulina, código ATC: L01C A 02.

O Sulfato de Vincristina é um sal da Vincristina, um alcaloide obtido a partir das plantas da família das Vinca; a Vinca rosea Linn.

Os alcaloides da Vinca são venenos clássicos do fuso acromático aquando da divisão celular. A sua ação exerce-se pela sua ligação às proteínas microtubulares, a tubulina, conseguindo assim parar o processo de reprodução celular durante a metafase; prevenindo a polimerização da tubulina para formar microtubulos e induzindo a despolimerização dos microtubulos já formados. Os alcaloides de vinca podem interagir neste processo de vários modos:

Ligando-se à tubulina num local específico e promovendo um complexo de agregação de tubulina-alcaloide;

ligando-se a um local de elevada afinidade em tubulina já incorporada nos microtubulos, e inibindo a adição adicional de tubulina ao microtubulo formado;

ligando-se a locais de fraca afinidade nas paredes dos microtubulos originando protofilamentos de separação. A Vincristina também afeta outros sistemas celulares inclusive a síntese de ARN e de ADN, AMPcíclico, biossíntese lipídica, e transporte de ATPase Ca²⁺ calmodulino-dependente.

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa a Vincristina é rapidamente eliminada do soro. Cerca de 90% do fármaco são distribuídos aos tecidos em cerca de 15-30 minutos.

Ligação às proteínas

Cerca de vinte minutos após a administração intravenosa, mais de 50% da Vincristina liga-se a componentes do sangue, particularmente às plaquetas que contêm concentrações elevadas em tubulina.

Penetração no fluido cérebro-espinal

A penetração no fluido cérebro-espinal depois de uma injeção por bólus intravenoso pare ser muito fraca. Porém, apesar deste baixo índice de penetração a Vincristina pode causar toxicidade no sistema nervoso central.

Taxa de depuração plasmática

A análise dos dados obtidos do plasma mostrou que a eliminação da Vincristina a partir do plasma possa ser melhor descrita através de um modelo trifásico, após rápida injeção intravenosa. As semividas inicial, média e terminal são de 5 minutos, 2.3 horas e 85 horas (numa gama compreendida entre 19 e 155 horas), respetivamente.

A taxa de depuração plasmática é baixa, pelo que se recomenda uma administração do fármaco com um intervalo de uma semana para evitar acumulação deste, bem como a toxicidade daí recorrente.

Biotransformação

A Vincristina parece ser extensivamente metabolizada, provavelmente no fígado pelo citocromo P450, inclusive o CYP3A.

Excreção

O fígado é o órgão de excreção principal; aproximadamente 80% da dose administrada é recolhida nas fezes e só cerca de 10-20% na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A Vincristina demonstrou potencial embriotóxico e teratogénico em estudos realizados no ratinho, rato, hamster e macaco.

Foram efetuados diversos testes de genotoxicidade, in vitro e in vivo. A vincristina evidenciou ação genotóxica em alguns destes testes. O fármaco não foi carcinogénico em estudos a longo termo realizados no ratinho e rato. No entanto, estes estudos apresentaram limitações. Tal como outros citotóxicos, deve considerar-se a vincristina como potencialmente carcinogénica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Manitol,

Hidróxido de Sódio e Ácido Sulfúrico para acerto do pH

Para-hidroxibenzoato de etilo

Para-hidroxibenzoato de propilo

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após diluição:

Vincristina injetável pode ser diluído em Cloreto de Sódio injetável a 0,9% ou sol. de Dextrose injetável a 5%. A solução permanece física e quimicamente estável, quando diluída numa concentração de 0.01 mg/ml a 0.1mg/ml, durante 48 horas quando conservada entre 2°C - 8°C e durante 24 horas quando conservada a temperatura inferior a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser administrado imediatamente após a abertura. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em uso e as condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 a 8 °, a menos que a reconstituição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O produto é fornecido em frascos-ampola de vidro tipo I, de 1, 2 e 5ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Como com todas as preparações citotóxicas, devem tomar-se precauções para o manuseamento seguro do produto.

Apenas pessoal treinado deve preparar o produto. Mulheres grávidas não devem ser envolvidas neste processo.

Deve realizar-se em área adequada, idealmente numa câmara de fluxo laminar vertical (Classe II). A superfície de trabalho deverá ser revestida com papel absorvente plastificado por trás e descartável.

Deve ser usada roupa protetora adequada, i.e, luvas de PVC, óculos de segurança, máscaras e batas descartáveis. Em caso de contacto com os olhos, lavar com grandes quantidades de água ou soro fisiológico.

Usar fechos de luer adequados em todas as seringas e conjuntos. A possível formação de aerossóis pode ser reduzida usando agulhas de grande calibre e agulhas ventiladoras.

Todo o material não utilizado, agulhas, seringas, frascos e outros que tenham estado em contacto com o produto, devem ser segregados, colocados em sacos duplos de polietileno selados e incinerados a 1000°C ou mais. Os produtos de excreção devem ser igualmente tratados. Os líquidos derramados podem ser arrastados com grandes quantidades de água.

Caso se verifique um contacto accidental com o sulfato de Vincristina na sua forma de pó ou de solução, a pele, olhos e mucosas devem ser lavadas com água abundante. A pele pode ser completamente lavada com o emprego de água e sabão.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Lagoas Park, Edifício 5 A, Piso 2

2740-245 Porto Salvo

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frasco - ampola de 1mg/1ml - nº de AIM 2661783

Frasco - ampola de 2mg/2ml - nº de AIM 2661882

Frasco - ampola de 5mg/5ml - nº de AIM 2661981

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AIM - 19 de janeiro de 1993

Renovação - 19 de janeiro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DESTE TEXTO