VILNE®

(hemitartarato de vinorelbina)

CHEMICALTECH IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO E COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS, FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) 10 mg/1 ml

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) 50 mg/5 ml

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VILNE®
hemitartarato de vinorelbina
Solução concentrada para infusão

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

VILNE® 10mg (hemitartarato de vinorelbina)
Cartucho com 1 frasco-ampola com 1 mL de solução injetável .

VILNE® 50mg (hemitartarato de vinorelbina)
Cartucho com 1 frasco-ampola com 5 mL de solução injetável.

USO ADULTO

VIA INTRAVENOSA

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução contém:

VILNE® 10 mg/1mL (hemitartarato de vinorelbina)
tartarato de vinorelbina .....13,85 mg
(equivalente a 10 mg de vinorelbina base)
água para injetáveis q.s.p.....1 mL

VILNE® 50 mg/5mL (hemitartarato de vinorelbina)
tartarato de vinorelbina .....69,25 mg
(equivalente a 50 mg de vinorelbina base)
água para injetáveis q.s.p.....5 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) está indicado como agente único ou em quimioterapia combina em:
• Câncer de pulmão de não pequenas células;
• Câncer de mama metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Administração em idosos:
Um estudo sobre vinorelbina em pacientes idosos (≥ 70 anos) com câncer de pulmão de não pequenas células demonstrou que a idade não influi sobre a farmacocinética da vinorelbina.
Embora a experiência clínica não tenha identificado diferenças relevantes em pessoas de idade avançada, não se pode descartar uma maior sensibilidade em algumas dessas pessoas.

Administração em crianças:
A segurança e eficácia não foram estabelecidas e a administração não é recomendada.

Insuficiência renal e hepática:
Os efeitos de insuficiência renal com depósitos de vinorelbina não foram relatados. No entanto, a redução da dose em casos de função renal diminuída não é indicada devido à baixa eliminação renal, portanto para pacientes com insuficiência da função renal, não há necessidade de ajuste da dose.
Em um primeiro estudo, foram relatados os efeitos de comprometimento hepático sobre a farmacocinética da vinorelbina. Este estudo foi realizado em pacientes com metástase hepática em virtude de câncer de mama, e concluiu-se que uma alteração no *clearance* médio de vinorelbina só foi observada quando mais que 75% do fígado

estava envolvido. Um estudo farmacocinético de Fase I com dose ajustada foi conduzido em pacientes neoplásicos com disfunção hepática: 6 pacientes com disfunção moderada (bilirrubina ≥ 2 x UNL e transaminase ≥ 5 x UNL) tratados com até 25 mg/m^2, e 8 pacientes com insuficiência grave (bilirrubina > 2 x UNL e/ou transaminase > 5 x UNL) tratados com até 20 mg/m^2. O *clearance* total médio nestes dois subconjuntos de pacientes foi semelhante àquele observado em pacientes com função hepática normal. No entanto, a farmacocinética de vinorelbina não se modifica em pacientes que apresentam insuficiência hepática grave ou moderada. Mantendo uma abordagem conservadora, sugere-se que a dose seja reduzida de 20 mg/m^2 e os parâmetros hematológicos minuciosamente verificados em pacientes com disfunção hepática grave, já que a dose máxima dada neste subconjunto de pacientes foi de 20 mg/m^2.

Referências Bibliográficas

1- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The multicenter Italian Lung Cancer in Elderly Study (MILES). *J. Natl cancer Inst. 2003;95(5): 362-72*.

2- Robiex L, Sorio R, Borsatti E, et al. Pharmakokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin Pharmacol Ther.1996; 59(1):32-40*.

3- Kitzen JJ, Puozzo C, de Jonge MJ, et al. Mild to moderate liver disfunction does not require dose reduction of oral or intravenous vinorelbine: results of a pharmacology study. *Eur J. Cancer.2010;46(2):266-9*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacoterapêutica: antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca. Código ATC: L01CA04 (L–antineoplásico e imunomodulador).

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) é um agente antineoplásico citotóxico pertencente à família dos alcaloides da vinca, mas diferentemente de outros alcaloides da vinca, a unidade catarantina da vinorelbina foi modificada estruturalmente. A nível molecular, a vinorelbina atua no equilíbrio dinâmico da tubulina no conjunto de microtúbulos da célula. Inibe a polimerização de tubulina e liga-se preferencialmente aos microtúbulos mitóticos e afeta os microtúbulos axonais em alta concentração. A atividade de enrolamento da tubulina é mais baixa do que a da vincristina.

A vinorelbina bloqueia a mitose na fase G2+M e causa morte celular na interfase ou na mitose seguinte.

A eficácia e segurança de vinorelbina não foram estabelecidas na população pediátrica.

Dados clínicos de 2 estudos de fase II (braço único) com vinorelbina solução para infusão em 33 e 46 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes incluindo: rabdomiossarcoma, sarcomas de partes moles, sarcomas de Ewings, lipossarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas, câncer do sistema nervoso central, osteossarcomas e neuroblastomas nas doses de 30 ou 33,75 mg/m^2 nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas ou uma vez por semana por 6 semanas a cada 8 semanas não mostrou eficácia clínica significativa. O perfil de toxicidade foi similar ao reportado em pacientes adultos (vide “Posologia e modo de usar”).

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos de vinorelbina foram avaliados no sangue.

Distribuição

O volume de distribuição da vinorelbina no estado de equilíbrio é alto, em média 21,2 L.kg^{-1} (variação 7,5 - 39,7 L.kg^{-1}), o que indica extensa distribuição tecidual.

A ligação com proteínas plasmáticas é baixa (13,5%). A vinorelbina se liga intensamente com as células sanguíneas, em especial, com as plaquetas (78%). Quantidades extensas de vinorelbina entram nos tecidos pulmonares como mostrado pela relação média de concentração no tecido/plasma encontrada a partir de biópsia pulmonar cirúrgica, que é superior a 300. A vinorelbina não foi encontrada no sistema nervoso central.

Biotransformação

Todos os metabólitos da vinorelbina são formados pelo citocromo P450 isoforma CYP3A4, exceto para o 4-O-deacetil-vinorelbina que parece ser formado pelas carboxiesterases. O 4-O-deacetil-vinorelbina é o único metabólito ativo e o principal metabólito encontrado no sangue. O metabolismo da vinorelbina não envolve conjugados de sulfato ou glucuronido.

Eliminação

A meia-vida de eliminação da vinorelbina é de aproximadamente 40 horas.

O *clearance* sanguíneo é alto, similar ao fluxo sanguíneo hepático, e é 0,72 L.h^{-1}.kg^{-1} (faixa de 0,32 - 1,26 L.h^{-1}.kg^{-1}). A eliminação renal é baixa (< 20% da dose intravenosa administrada) e é encontrada principalmente

na forma inalterada. A excreção biliar é a principal via de eliminação dos metabólitos ou vinorelbina inalterada (principal composto encontrado).

Populações especiais
Pacientes com insuficiência renal e hepática
Embora o impacto da insuficiência renal sobre a eliminação da vinorelbina não tenha sido estudado, não há motivo para reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal, pois esta é uma via pouco importante de eliminação da vinorelbina.
O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética da vinorelbina foi inicialmente estudada em pacientes com metástases hepáticas de câncer de mama. Este estudo concluiu que uma alteração do *clearance* só ocorreu quando a invasão do fígado era superior a 75%. Também foi conduzido um estudo fase I em pacientes com insuficiência hepática: 6 com insuficiência moderada (bilirrubina no soro ≥ 2 vezes a ULN e transaminases ≥ 5 vezes a ULN) tratados com a dose máxima de 25 mg/m^2 e 8 com insuficiência grave (bilirrubina no soro > 2 vezes a ULN e/ou transaminases > 5 vezes a ULN) tratados com semelhante à de pacientes com função hepática normal e indicou que a farmacocinética da vinorelbina não se alterou na insuficiência hepática, independentemente de sua extensão. Porém, como precaução, recomenda-se que a dose seja reduzida para 20 mg/m² e que os índices hematológicos sejam cuidadosamente monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes idosos
Um estudo da administração da vinorelbina oral a pacientes idosos (> 70 anos de idade) com CPNPC mostrou que a idade não tem influência na farmacocinética da vinorelbina. Porém, tendo em vista a fragilidade de pacientes idosos, é necessária cautela quando as doses de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) são aumentadas (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Relação farmacocinética-farmacodinâmica:
Foi demonstrada forte relação entre a exposição sanguínea da vinorelbina e redução dos leucócitos ou neutrófilos.

Dados de Segurança pré-clínicos

Potencial mutagênico e carcinogênico
A vinorelbina causa lesão cromossômica, mas não foi mutagênica no teste Ames.
É reconhecido que vinorelbina possa causar efeitos mutagênicos (indução de aneuploidia e poliploidia) em seres humanos.

Estudos de toxicidade reprodutiva
Estudos de reprodução animal demonstraram que vinorelbina foi embrião letal ao feto e causou efeitos teratogênicos.

Segurança farmacológica
Não foram constatados efeitos hemodinâmicos em cães que receberam vinorelbina na dose máxima tolerada: foram observados apenas distúrbios desprezíveis de repolarização, já observados em outros alcaloides da vinca testados.
Não foram constatados efeitos sobre o sistema cardiovascular em primatas que receberam doses repetidas de vinorelbina por 39 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida a vinorelbina ou outros alcaloides da vinca, ou a qualquer outro constituinte da formulação;
- Contagem de neutrófilos < 1.500/mm^3 ou infecção grave atual ou recente (até 2 semanas);
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm^3;
- Gravidez;
- Lactação (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES");
- Em associação com vacina contra febre amarela;

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) deve ser administrado sob a supervisão de um médico experiente no uso de quimioterapia.
Como a inibição do sistema hematopoiético é o risco principal associado à VILNE® (hemitartarato de vinorelbina), o monitoramento hematológico cuidadoso deve ser realizado antes de qualquer nova injeção (determinação do nível de hemoglobina e dos leucócitos, contagem de neutrófilos e de plaquetas no dia de cada nova administração).

A reação adversa dose-limitante é principalmente neutropenia. Esse efeito não é cumulativo, tendo seu limite mais baixo entre 7 e 14 dias após a administração e é rapidamente reversível dentro de 5 a 7 dias.
Caso a contagem de neutrófilos seja inferior a 1.500/mm^3 e/ou a contagem das plaquetas seja inferior a 100.000/mm^3, o tratamento deverá ser adiado até o restabelecimento dos parâmetros.
Caso o paciente apresente sinais ou sintomas sugestivos de infecção, deve-se investigar imediatamente.

Precauções especiais de utilização
Deve-se tomar precauções especialmente ao prescrever para pacientes com história de enfermidade cardíaca isquêmica (vide "REAÇÕES ADVERSAS").
A farmacocinética de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não se modifica em pacientes que apresentem insuficiência hepática moderada ou grave. Para o ajuste da dosagem nesse grupo específico de pacientes, vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR".
Como há um baixo nível de excreção renal, não há nenhuma justificativa farmacocinética para redução da dose de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) em pacientes com insuficiência renal (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não deve ser administrado concomitantemente com radioterapia, caso o campo de tratamento inclua o fígado.
O uso deste medicamento com vacinas vivas atenuadas não é recomendado (vide "CONTRAINDICAÇÕES - vacina da febre amarela").
É necessária precaução ao combinar VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) e inibidores ou indutores fortes de CYP3A4. Por esse motivo a combinação deste medicamento com fenitoína, fosfenitoína, itraconazol, cetoconazol ou posaconazol não é recomendada (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
Qualquer contato acidental com os olhos deve ser evitado. Risco de irritação grave e até de ulceração da córnea caso a solução seja aspergida sob pressão. Lavar imediatamente os olhos com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), caso ocorra qualquer contato.
Recomenda-se cautela especial com pacientes japoneses, pois com frequência são relatados casos de doença pulmonar intersticial nessa população.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Gravidez
VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Logo, este **medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez**.
Não existem dados sobre a utilização da vinorelbina durante a gestação em humanos. Em estudos em animais, a vinorelbina foi embriotóxica e teratogênica (vide "Dados de segurança pré-clínicos").
Baseado nos estudos em animais e na ação farmacológica do medicamento, existe risco potencial para anormalidades embriogênicas e fetais.
VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que o benefício individual exceda o risco potencial.
Se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada sobre os riscos para o feto e deve ser monitorada cuidadosamente. A possibilidade de aconselhamento genético também deve ser considerada.

Mulheres em idade fértil
Mulheres em idade fértil deverão utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e 3 meses após o término do tratamento.

Lactação
Não se sabe se VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) é excretado no leite materno humano. A excreção de vinorelbina no leite não foi estudada em estudos animais. Risco na amamentação não pode ser excluído, portanto, a amamentação deve ser interrompida antes de iniciar o tratamento com o VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

Fertilidade
Homens sendo tratados com VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) devem ser orientados a não conceberem filhos durante e até 3 meses após o tratamento. Antes do tratamento é recomendado que o esperma seja estocado devido ao risco irreversível de infertilidade com o tratamento com vinorelbina.

Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas
Não há estudos sendo realizados sobre os efeitos da capacidade de conduzir e utilizar máquinas, mas com base no perfil farmacodinâmico, a vinorelbina não afeta estas atividades. No entanto, cautela é necessária em pacientes tratados com vinorelbina devido aos eventos adversos deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES COMUNS A TODOS OS CITOTÓXICOS

Uso concomitante não recomendado (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")

+ Vacinas de vírus vivo atenuada (vide Uso concomitante contraindicado para vacina da febre amarela): risco de enfermidade de vacina generalizada, possivelmente fatal. Este risco é aumentado em pacientes já imunodeprimidos por sua doença latente. Recomenda-se o uso de vírus inativado quando for o caso (poliomielite).
+ Fenitoína (e por extrapolação, fosfenitoína): risco de convulsões resultantes da redução da absorção digestiva da fenitoína isoladamente, devido a citotoxicidade ou perda de eficácia do agente citotóxico devido ao aumento do metabolismo hepático pela fenitoína ou fosfenitoína.

Precauções necessárias para uso concomitante

+ Antagonistas da Vitamina K: risco aumentado de trombose e hemorragia na doença tumoral.
Adicionalmente, possível interação entre os antagonistas da vitamina K e quimioterapia. Monitoramento mais frequente do INR.
+ Macrolídeos (claritromicina, eritromicina, telitromicina): risco aumentado de toxicidade do agente antimitótico, pela redução do metabolismo hepático pela claritromicina, eritromicina e telitromicina. Deve ser realizado monitoramento clínico e laboratorial cuidadoso. Se possível utilizar outro antibiótico.
+ Cobicistate: aumento da neurotoxicidade do antimitótico devido a uma redução no seu metabolismo hepático pelo cobicistate. Deve ser realizado monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimitótico.

Uso concomitante a ser considerado

+ Imunossupressores (ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus): imunossupressão excessiva com risco de síndrome linfoproliferativa.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM ALCALÓIDES DA VINCA

Uso concomitante não recomendado (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")

+Itraconazol, posaconazol, cetoconazol: aumento da neurotoxicidade de agentes antimitóticos devido à redução do metabolismo hepático pelo itraconazol, cetoconazol ou posaconazol.

Uso concomitante exigindo precauções

+ Inibidores da protease: aumento da toxicidade do agente antimitótico devido à redução do metabolismo hepático causado pelo inibidor da protease. Cuidadoso monitoramento clínico e possível ajuste da dose do agente antimitótico.

Uso concomitante a ser considerado

+Mitomicina C: risco de toxicidade pulmonar aumentada da mitomicina e dos alcaloides da vinca (vide "REAÇÕES ADVERSAS").
+ Alcaloides da vinca: como os alcaloides da vinca são conhecidos por serem substratos para a glicoproteína P e na ausência de estudos específicos, precaução é requerida quando VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) é utilizado com potentes moduladores do transporte de membrana.

INTERAÇÕES ESPECÍFICAS COM VINORELBINA

Como a CYP 3A4 está principalmente envolvida no metabolismo da vinorelbina, a combinação com inibidores fortes desta isoenzima pode aumentar as concentrações de vinorelbina no sangue e a combinação com indutores fortes desta isoenzima pode diminuir as concentrações de vinorelbina no sangue (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").
A associação de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) com outros medicamentos de reconhecida toxicidade da medula óssea, poderá exacerbar os efeitos adversos mielodepressivos.
Não existe qualquer interação farmacocinética mútua ao combinar VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) com cisplatina ao longo de vários ciclos de tratamento. No entanto, a incidência de granulocitopenia associada com o uso de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) em combinação com cisplatina é maior quando comparado ao uso de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) como agente único.
Em um estudo clínico fase I que avaliou a combinação de vinorelbina IV com lapatinibe foi sugerido aumento na incidência de neutropenia grau 3/4. Neste estudo foi recomendado que a dose de vinorelbina IV fosse 22,5 mg/m^2 nos dias 1 e 8 a cada 3 semanas em combinação com 1.000 mg de lapatinibe administrado diariamente. Este tipo de combinação deve ser administrado com cuidado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) deve ser conservado sob refrigeração (2º a 8ºC) e ao abrigo da luz. Não congelar.
O produto deve ser usado imediatamente após sua diluição em condições assépticas controladas e validadas. Uma solução estéril não deve permanecer mais de 24 horas a 2-8ºC.
O prazo de validade é de 24 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.

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) é uma solução transparente de incolor a amarelo pálido.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, apenas após a diluição apropriada.
A administração intratecal de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) pode ser fatal.

Modo de Uso
Precaução especial para descarte e outros manuseios
O preparo e a administração de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) devem ser realizados por pessoal capacitado. Deve-se usar proteção ocular conveniente, luvas descartáveis, máscara facial e avental descartável. Caso derrame ou haja extravasamento, deve-se limpar imediatamente.
Qualquer contato com os olhos deve ser rigorosamente evitado. Lavar abundantemente os olhos com solução de cloreto de sódio 0,9% caso ocorra o contato. Em caso de gotejamento acidental na pele, lavar com água em abundância e sabonete suave, e depois enxaguar bem por um longo período. Depois de preparadas, todas as superfícies expostas à substância devem ser devidamente limpas e mãos e face devem ser lavadas.
Não ocorre nenhuma interação conteúdo/recipiente entre VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) e o frasco de vidro neutro, a bolsa de PVC de acetato de polivinila ou conjunto para infusão com tubos em PVC. Recomenda-se fazer a infusão de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%. Após a administração, a veia deve ser abundantemente lavada com pelo menos 250 mL de solução isotônica. A administração de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) deve ser exclusivamente intravenosa. É muito importante certificar-se de que a cânula esteja colocada precisamente na veia antes de iniciar a infusão com VILNE® (hemitartarato de vinorelbina). Caso a medicamento extravase para os tecidos vizinhos durante a administração, poderá ocorrer intensa irritação local. Neste caso, a administração deverá ser interrompida imediatamente, a veia lavada com solução salina e aspirada com o máximo possível da substância extravasada. A dose restante deverá ser administrada em outro acesso venoso. A aplicação de calor moderado facilita a difusão da substância e aparentemente reduz o risco de celulite. Em caso de extravasamento, para reduzir o risco de flebite, glicocorticoides IV podem ser administrados imediatamente. Mulheres grávidas devem ser alertadas para evitar manipulação de agentes citotóxicos.
Antes de sua administração, as soluções para injeção devem ser inspecionadas visualmente para detectar eventual presença de partículas ou coloração.
Qualquer produto não usado ou dejetos deverão ser descartados segundo as exigências locais para resíduos perigosos.

Incompatibilidade
VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não deve ser diluído em soluções alcalinas (risco de precipitação). Este medicamento não deve ser misturado com qualquer outro produto a não ser os mencionados acima.

Posologia
Recomenda-se a infusão de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) em 6 a 10 minutos após a diluição em 20 a 50 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou em solução injetável de glicose 5%.
Após a administração, a veia deve ser devidamente lavada com, pelo menos, 250 mL de solução fisiológica.
Em monoterapia, a dose habitual é de 25 a 30 mg/m^2, administrada uma vez por semana.
Em quimioterapia de combinação, a dose usual (25 a 30 mg/m^2) é geralmente mantida, ao passo que a frequência da administração é reduzida, por exemplo, dia 1 e 5 a cada 3 semanas ou dia 1 e 8 a cada 3 semanas de acordo com o protocolo do tratamento.

Administração em pacientes idosos
A experiência clínica não estabeleceu diferenças significativas em pacientes idosos, em termos de resposta, embora não seja possível excluir maior sensibilidade em alguns desses pacientes. A idade não altera a farmacocinética de vinorelbina.

Administração em pacientes com insuficiência hepática
A farmacocinética de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não se modificou em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. Contudo, como precaução, recomenda-se que a dose seja reduzida para 20 mg/m² e que os parâmetros hematológicos sejam monitorados em pacientes com insuficiência hepática grave (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "Propriedades farmacocinéticas").

Administração em pacientes com insuficiência renal
Tendo em vista que a excreção renal é baixa, não há justificativa farmacocinética para reduzir a dose de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) em pacientes com insuficiência renal.

Administração em crianças
A segurança e eficácia não foram estudadas em crianças, e por isso a administração de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) não está recomendada (vide "Propriedades farmacodinâmicas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relatadas como casos não isolados estão listadas por classe de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum (≥1/10); comum (≥ 1/100 e < 1/10); incomum (≥ 1/1000 e < 1/100); raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000), em conformidade com a convenção sobre frequência do MedDRA e o sistema de classificação do órgão.
As reações adversas mais frequentemente relatadas são: depressão da medula óssea com neutropenia, anemia, distúrbios neurológicos, toxicidade gastrointestinal com náuseas, vômitos, estomatite e constipação, elevações transitórias dos testes da função hepática, alopecia e flebite local.
As reações adversas adicionais resultantes da experiência pós-comercialização e ensaios clínicos foram adicionadas de acordo com a classificação MedDRA com frequência desconhecida.

Informações detalhadas
As reações estão descritas usando a classificação da Organização Mundial da Saúde: (grau 1=G1; grau 2=G2; grau 3=G3; grau 4=G4; grau 1-4=G1-4; grau 1-2=G1-2; grau 3-4=G3-4).

Infecções e infestações
Comum: Infecção bacteriana, viral ou fúngica em diferentes locais (respiratória, urinária, trato gastrintestinal) leves a moderadas e em geral, reversíveis com o tratamento apropriado.
Incomum: Sepse grave às vezes com falência de outros órgãos; Septicemia.
Muito rara: Septicemia com complicações, e às vezes, fatal.
Desconhecida: Neutropenia séptica; Infecção neutropênica G3-4.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo
Muito comum: Depressão da medula óssea, resultando principalmente em neutropenia (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reversível dentro de 5 a 7 dias e não cumulativa ao longo do tempo; Anemia (G3-4: 7,4%).
Comum: trombocitopenia (G3-4: 2,5%), raramente grave.
Desconhecidas: Neutropenia febril; Pancitopenia; Leucopenia G1-4.

Distúrbios do sistema imunológico
Desconhecida: Reações alérgicas sistêmicas, tais como anafilaxia, choque anafilático ou reação anafilactoide.

Distúrbios endócrinos
Desconhecidas: Síndrome da secreção do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios nutricionais e metabólicos
Raras: Hiponatremia grave.
Desconhecida: Anorexia

Distúrbios do sistema nervoso
Muito comuns: Distúrbios neurológicos (G 3-4: 2,7%), incluindo perda de reflexos dos tendões profundos; Fraqueza nos membros inferiores foi relatada após quimioterapia prolongado.

Incomuns: Parestesia grave com sintomas sensoriais e motores anormais. Em geral, estes efeitos são reversíveis quando o tratamento é descontinuado.
Desconhecida: Dor de cabeça; Tontura; Ataxia.

Distúrbios cardíacos
Raras: Doença cardíaca isquêmica (*angina pectoris*, infarto do miocárdio, ocasionalmente fatal).
Muito raras: Taquicardia, palpitação e distúrbios do ritmo cardíaco.
Desconhecida: Insuficiência cardíaca.

Distúrbios vasculares
Incomuns: Hipotensão arterial, hipertensão arterial, rubores vasomotores e frieza nas extremidades.
Raras: Hipotensão grave, colapso.

Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastinais
Incomuns: Dispneia e broncoespasmo podem ocorrer devido ao tratamento com VILNE® (hemitartarato de vinorelbina), assim como com outros alcaloides da vinca.
Rara: Doença pulmonar intersticial, ocasionalmente fatal.
Desconhecida: Tosse G1-2.

Distúrbios gastrintestinais
Muito comuns: Estomatites (G1-4; 15% com vinorelbina como agente único); Náusea e vômito (G 1-2: 30,4% e G3-4: 2,2%). Terapia antiemética pode reduzir sua ocorrência.
Constipação é o sintoma principal (G 3-4: 2,7%), que raramente progride para paralisia intestinal (íleo paralítico) com vinorelbina como único agente e (G3-4: 4,1%) com a associação de vinorelbina e outros agentes citotóxicos.
Comuns: Diarreia, normalmente leve a moderada.
Raras: Íleo paralítico; o tratamento pode ser retomado após a recuperação da motilidade intestinal; Pancreatite.
Desconhecido: Sangramento gastrointestinal; Diarreia grave; Dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares
Muito comuns: Elevações transitórias dos testes de função hepática (G1-2) sem sintomas clínicos foram relatadas (TGO em 27,6% e TGP em 29,3%).
Desconhecido: Distúrbio hepático.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo
Muito comuns: Alopecia generalizada, usualmente de natureza leve (G3-4: 4,1% em monoterapia).
Raras: Reações cutâneas generalizadas.
Desconhecida: Eritrodisestesia palmo-plantar.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Comum: Artralgia, incluindo dor mandibular e mialgia.

Distúrbios gerais e reações no local de administração
Muito comuns: Reações no local da injeção podem incluir eritema, dor ardente, descoloração das veias e flebite local (G3-4: 3,7%) com vinorelbina em monoterapia.
Comuns: Astenia, fadiga, febre, dor em diferentes locais, inclusive dor no peito e no local do tumor, foram relatadas por pacientes submetidos à terapia com vinorelbina.
Raras: Necrose local. O posicionamento apropriado da agulha ou cateter intravenoso e a injeção *bolus*, seguida por irrigação abundante da veia podem limitar estes efeitos.
Desconhecido: Calafrios G1-2.

Investigações
Desconhecido: Perda de peso.
Para a formulação oral de vinorelbina foram relatadas as seguintes Reações Adversas a Medicamentos: distúrbios neuromotores, distúrbios do paladar, deficiência visual, insônia, disfagia, esofagite, ganho de peso, disúria, outro sintoma geniturinário.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas
A superdose com VILNE® (hemitartarato de vinorelbina) pode causar hipoplasia da medula óssea, algumas vezes associada com infecção, febre e íleo paralítico.

Procedimentos emergenciais
Medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão sanguínea e terapia com antibióticos de amplo espectro devem ser estabelecidas como necessárias pelo médico.

Antídoto
Não há antídoto conhecido para a superdose de VILNE® (hemitartarato de vinorelbina).

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

III - DIZERES LEGAIS

VILNE® 10 mg (hemitartarato de vinorelbina)
Solução injetável
MS 1.4932.0007.001-1

VILNE® 50 mg (hemitartarato de vinorelbina)
Solução injetável
MS 1.4932.0007.002-1

Farm. Resp. Louis Kwame Dotse
CRF-DF nº 6118

Fabricado por:
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2870, Buenos Aires - Argentina

Embalado por:
Laboratorio DOSA S.A.
Girardot 1369, Buenos Aires - Argentina

Importado por:
CHEMICALTECH IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO E COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS, FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES LTDA.
SIA/Sul Trecho 03 Lotes 625/695, Bloco A, Salas 113 e 115.
Guará – Brasília - DF
CEP: 71200-030
CNPJ: 03.959.540/0001-95

USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 606 5544

www.chemicaltech.com.br

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/02/2021.

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
10/08/2021	---	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	10/08/2021	---	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	10/08/2021	**VP 001:** I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE III - DIZERES LEGAIS Farmacêutico Responsável **VP 002:** I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE *Atualização de acordo com a bula Padrão* III - DIZERES LEGAIS Farmacêutico Responsável **VPS 001:** I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE III - DIZERES LEGAIS Farmacêutico Responsável **VPS 002:** I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO *Atualização de acordo com a Bula Padrão*	VP/VPS	**IDA® 5mg** 5 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 5 ML **IDA® 10mg** 10 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC + AMP VD INC DIL X 10 ML

							III – DIZERES LEGAIS Farmacêutico Responsável		
18/04/2016	1572985/16-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2016	1572985/16-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula – Bulário Eletrônico	VP/VPS	**VILNE® 10mg** 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML **VILNE® 50mg** 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML
14/10/2016	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2016	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2016	**VP** Data de aprovação da bula padrão. **VPS** 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	**VILNE® 10mg** 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1 ML **VILNE® 50mg** 10 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 5 ML