

Meizler Biopharma S/A

Oncobine

diartirato de vinorelbina
Soluções injetáveis



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

A solução de Oncobine é límpida e sua coloração varia de incolor a amarelo claro. A embalagem contém 1 frasco-ampola de 1mL ou 5mL na dosagem de 10mg/mL.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:
diartirato de vinorelbina 13,85mg
(equivalente a 10,00 mg de vinorelbina)
hidróxido de sódio 0,5 a 0,6 ajuste de pH (3,30 - 3,60)
água para injeção veículo q.s.p

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Oncobine deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

A vinorelbina é um alcalóide da vinca que interfere na montagem

da estrutura dos microtúbulos. Os alcalóides da vinca possuem estruturas semelhantes, sendo compostos por duas unidades estróboicas, a vindolina e a catarantina. Olfentemente de outros alcalóides da vinca, a unidade catariniana é o sítio de modificação estrutural para vinorelbina. A atividade antitumoral da vinorelbina é dividida principalmente a inibição da mitose na mitólase através de sua interação com a tubulina. Assim como outros alcalóides da vinca, a vinorelbina também pode interferir com: 1) anelôcimo, cAMP e metabolismo da glutatona; 2) cálcio-cálcina com atividade ATPase dependente de transporte de Ca²⁺; 3) respiração celular; e 4) biossíntese de ácido nucléico e lipídios. Em estudos *in vitro* em células de embriões de rato, a vinorelbina, vindocrina e vindesibina inibem a formação de microtúbulos mltibos na mesma concentração (2 mM), incluindo um bloqueio de células na metáfase. A vinorelbina produz despolimerização de microtúbulos axonais na concentração de 5 mM, porém a vindesibina e a vinorelbina não apresentam este efeito nas concentrações de 30 mM e 40 mM, respectivamente. Estes dados sugerem seletividade relativa da vinorelbina para microtúbulos mitóticos.

Farmacocinética:

Distribuição: Em hepatócitos humanos, ocorre uma elevação no acúmulo celular dos alcalóides da vinca com o aumento da lipofilicidade do composto. Como a vinorelbina é um dos alcalóides da vinca mais lipossolúveis, há um rápido aumento e distribuição extensiva nas células. As medidas no tecido pulmonar humano mostram que a concentração de vinorelbina foi até 300 vezes maior no tecido pulmonar do que no soro. Ligação a proteínas: A vinorelbina liga-se fortemente a plaquetas e

linfócitos e também se liga a glicoproteína ácida alfa1₁, albumina e lipoproteínas. Em um estudo com 24 pacientes, a ligação no soro de vinorelbina variou de 79,6 a 91,2%. A média da ligação de vinorelbina não ligada é de 0,135 (faixa de 0,088 a 0,204). Devido à alta afinidade a plaquetas, a fração ligada no sangue foi de 95,3%. Não é provável que a administração simultânea de outros agentes quimioterápicos cause deslocamento da vinorelbina de seus sítios de ligação no soro. No soro controla, a vinorelbina ligada (85,2%) não foi significativamente diferente da ligação na presença de Fluoruracil (5-FU), doxorubicina (85%) ou cisplatina (85,6%).
Biotransformação hepática: O metabolismo da vinorelbina foi inicialmente sugerido por estudos *in vitro* que utilizaram frações subcelulares hepáticas humanas e identificaram dois metabólitos. Na radiocromatografia de amostras fecais e de urina foram encontrados pelo menos três metabólitos de vinorelbina não identificados após a administração oral e intravenosa do agente para pacientes com câncer. Embora o uso de vinorelbina e a desacetilvinorelbina pareçam ser inativos, evidências indicam que a desacetilvinorelbina possui atividade farmacológica semelhante à da vinorelbina. Entretanto, esta evidência possui mínimo significado clínico, uma vez que um estudo farmacocinético em 20 pacientes recebeu vinorelbina intravenosa não revelou a presença do núcleo de vinorelbina no soro ou urina e nem a presença de desacetilvinorelbina no soro. Uma pequena quantidade de desacetilvinorelbina, entretanto, foi encontrada na urina.

Meia-vida: Há uma fase terminal prolongada devido a um efluxo relativamente lento de vinorelbina dos compartimentos periféricos, que resultam em uma longa meia-vida de fase terminal, com o

valor médio variando de 27,7 a 43,6 horas. Eliminação: Estudos pré-clínicos em animais indicaram que a vinorelbina e seus metabólitos são excretados na bile. Muo provavelmente, a excreção biliar também ocorre em humanos, uma vez que, como mencionado acima, uma grande porcentagem de vinorelbina marcada com radioisótopos administrada intravenosamente é eliminada nas fezes.

INDICAÇÕES

Oncobine é indicado como um agente único ou em combinação com a cisplatina para o tratamento de primeira linha dos pacientes ambulatoriais com câncer de pulmão avançado em células não-small, não-removível cirurgicamente (NSCLC). Em pacientes com NSCLC nível II (V) Oncobine é indicado como um agente único ou em combinação com a cisplatina. No NSCLC nível II, o Oncobine é indicado em combinação com a cisplatina. Oncobine também é indicado para o tratamento de carcinoma de mama.

CONTRA-INDICAÇÕES

A administração de Oncobine é contra-indicada em pacientes com a contagem de granulócitos no pré-tratamento < 1.000 células/mm³. Oncobine está contra-indicado no gravidez, para mulheres em período de amamentação e pacientes com insuficiência hepática grave.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A injeção de Oncobine deve ser administrada mediante a supervisão de um médico experiente no uso de agentes quimioterápicos. Este medicamento é de uso exclusivo intravenoso (IV).

A administração intratecal de outros alcalóides da vinca tem resultado em morte.

A contagem de granulócitos deve ser >1.000 células/mm³ antes da administração de Oncobine. A dosagem deve ser ajustada de acordo com a contagem das células do sangue com diferenciais obtidos no dia do tratamento.

É extremamente importante que a agulha intravenosa ou cateter sejam propriamente posicionados antes que Oncobine seja injetado. O extravasamento no tecido ao redor do local de aplicação durante a administração intravenosa de Oncobine pode causar irritação considerável, necessa do tecido local e/ou tromboflebite (ver posologia, advertências). Se o extravasamento ocorrer, a injeção deve ser descontinuada imediatamente, e qualquer porção remanescente da dose deve ser introduzida em outra via. Como não há diretrizes estabelecidas para o tratamento de extravasamento de Oncobine, as diretrizes institucionais podem ser usadas.

Assim como com outros compostos tóxicos, precauções devem ser tomadas no manuseio e preparo da solução de Oncobine. Respostas na pele podem acontecer devido a exposição acidental.

O uso de luvas é recomendado. Se a solução de Oncobine entrar em contato com a pele ou mucosa lavar imediatamente toda a extensão da pele ou mucosa com água e sabão. Haver relatos de irritação severa do olho com contaminação acidental do olho com outro alcalóide da vinca. Se isto acontecer com Oncobine, o olho deve ser lavado com água corrente em abundância, imediatamente.

Procedimentos próprios para o manuseio e distribuição de oncogênicos devem ser usados. A injeção de Oncobine é límpida

e sua coloração varia de incolor a amarelo claro. Drogas parenterais devem ser visualmente inspecionadas para material particulado e coloração antes da administração quando a solução e o recipiente permitirem. Caso algum material particulado seja observado, Oncobine não deve ser administrado.

Preparação para administração:

A injeção de Oncobine deve ser diluída na seringa ou na bolsa para administração intravenosa usando uma das soluções recomendadas. Oncobine diluído deve ser administrado durante um curto período de tempo (6 a 10 minutos). A administração deve ser seguida de lavagem abundante da via por solução fisiológica. Oncobine diluído pode ser usado por até 24 horas, quando armazenado em seringas de polipropileno ou bolsas de cloreto de polivinila, hermeticamente fechadas, conservadas entre 5°C e 30°C.

Seringa: A dose calculada de Oncobine deve ser diluída a uma concentração entre 1,5 e 3,0 mg/mL. As soluções seguintes podem ser utilizadas para diluição:
- Injeção de dextrose 5%, USP
- Injeção de cloreto de sódio 0,9%, USP

Bolsa IV: A dose calculada de Oncobine deve ser diluída para uma concentração entre 0,5 a 2,0 mg/mL. As seguintes soluções podem ser usadas para diluição:
- Injeção de dextrose 5%, USP
- Injeção de cloreto de sódio 0,9%, USP
- Injeção de cloreto de sódio 0,45%, USP

- Dextrose 5% e Injeção de cloreto de sódio 0,45%, USP
- Injeção de Ringier, USP
- Injeção de Ringier lactato, USP

POSOLOGIA

Oncobine usado em monoterapia.

A dose inicial usual de Oncobine como agente único é de 30mg/m² administrada semanalmente. O método da dose inicial recomendado é uma injeção intravenosa durante 6 a 10 minutos. Em ensaios controlados, Oncobine como agente único foi administrado semanalmente até a progressão da toxicidade ou dose limite de toxicidade.

Oncobine administrado em combinação com cisplatina: Oncobine pode ser administrado semanalmente na dose de 25mg/m² em combinação com cisplatina administrada a cada 4 semanas na dose de 100mg/m². A contagem no sangue deve ser verificada semanalmente para determinar se as reduções de dose de Oncobine e/ou cisplatina são necessárias. Oncobine pode ser administrado semanalmente na dosagem de 30mg/m² em combinação com a cisplatina. Oncobine nos dias 1 e 29, então depois a cada 4 e 6 semanas na dose de 120mg/m².

Modificações de dose para toxicidade hematológica: A dosagem deve ser ajustada de acordo com a toxicidade hematológica ou insuficiência hepática, que resultam em uma dose menor para a correspondente dose inicial de Oncobine.

Modificações de dose para toxicidade hematológica: A contagem de granulócitos deve ser > 2.000 células/mm³ antes da administração de Oncobine. Ajustes na dosagem de Oncobine devem ser baseados nas contagens de granulócitos obtidas no dia do tratamento de acordo com a tabela 1.

Tabela 1: Ajustes de dose com base na contagem de granulócitos

Granulócitos no dia de tratamento (células/mm ³)	Porcentagem da dose inicial de Oncobine
> 1.500	100%
1.000 até 1.499	85%
< 1.000	Não administrar. Repetir a contagem de granulócitos em 1 semana. Se após 3 semanas consecutivas a contagem de granulócitos permanecer < 1.000 células/mm ³ , descontinuar o tratamento.

Nota: Para pacientes granulocitopenicos que durante o tratamento com Oncobine, tenham febre ou septicemia, ou tenham 2 doses consecutivas consecutivas mantidas para granulocitopenia, as doses subsequentes de Oncobine devem ser:

Granulócitos no dia de tratamento (células/mm ³)	Porcentagem da dose inicial de Oncobine
> 1.500	75%
1.000 até 1.499	37,5%
< 1.000	Ver tabela anterior

Modificações de dose para insuficiência hepática: Oncobine deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência hepática. Em pacientes que tenham desenvolvido hiperbilirrubemia

ADVERTÊNCIAS

Pacientes devem ser informados de que a principal toxicidade aguda de Oncobine está relacionada a toxicidade da medula óssea, especificamente granulocitopenia com aumento na susceptibilidade a infecções. Eles devem ser advertidos para reportar febre ou calafrios, imediatamente. As mulheres devem ser advertidas para não engravidarem durante o tratamento. Os pacientes devem também ser advertidos para procurarem seus médicos caso experientem aumento de alguns sintomas como respiração curta, tosse ou outro sintoma pulmonar novo, ou se ocorrer dor abdominal ou constipação. Pacientes tratados com Oncobine devem ser frequentemente monitorados para mielossupressão tanto durante como após a terapia. O valor mais baixo das contagens hematológicas ocorre entre 7 a 10 dias após o início do tratamento, com a recuperação da contagem de granulócitos ocorrendo entre 7 a 14 dias depois. A contagem sanguínea completa com diferenciais deve ser realizada e os resultados revisados antes da administração de cada dose de Oncobine. Oncobine não deve ser administrado a pacientes com contagem de granulócitos <1.000 células/mm³. Pacientes que tenham desenvolvido granulocitopenia severa devem ser monitorados cuidadosamente para evidência de infecção e/ou febre. Respiração curta e broncoespasmo severos foram raramente reportados, após a administração de Oncobine ou outros alcalóides da vinca, sendo mais comum quando os alcalóides da vinca foram usados em combinação com a mitomina. Estes eventos adversos podem requerer tratamento com oxigênio suplementar.

broncodilatadores e/ou corticosteróides, particularmente quando há uma disfunção pulmonar pré-existente.

Casos de modificações pulmonares intersticiais e síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS) foram reportados, a maior parte deles foram fatais e ocorreram em pacientes tratados com vinorelbina como único agente. O tempo médio para o início destes sintomas após a administração de Oncobine foi uma semana (faixa de 3 a 8 dias). Pacientes com alterações nos sintomas pulmonares na linha basal ou que apresentem início de dispnéia, tosse, hipóxia ou outros sintomas devem ser prontamente avaliados. O diartirato de vinorelbina foi reportado como causador de constipação severa (ex. nível 3-4), paralisia do íleo, obstrução intestinal, necrose e/ou perfuração. Alguns eventos foram fatais. Oncobine deve ser usado com extrema cautela em pacientes cuja integridade da medula óssea esteja comprometida por radiação ou quimioterapia anteriormente relatada, ou cuja função da medula óssea se esteja recuperando de falhas de um tratamento de quimioterapia. A administração de Oncobine para pacientes que tenham passado por uma terapia de radiação pode resultar em reações que estejam relacionadas a radiação.

Pacientes com histórico de neuropatia pré-existente, sem levar em consideração a etiologia, devem ser monitorados para sinais novos ou piores e sintomas de neuropatia, durante a terapia com Oncobine. Cuidados devem ser tomados para se evitar contaminação dos olhos e com concentrações usadas clinicamente. Irritação severa dos olhos foi reportada com exposição acidental ao outro alcalóide da vinca. Se a exposição ocorrer, deve-se lavar os olhos com água corrente em abundância imediatamente.

Testes laboratoriais:

A segurança e eficácia da dose limitante é o resultado da depressão de células brancas do sangue, é necessário realizar a contagem completa do sangue com diferenciais e revisão no dia do tratamento, antes de cada dose de Oncobine.

Sistema hepático:

Não há evidências de que a toxicidade do Oncobine seja aumentada em pacientes com nível de enzimas hepáticas elevadas. Nenhum dado está disponível para pacientes com colestase severa, porém o ligado desempenha um importante papel na biotransformação da vinorelbina. Como a experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática severa é limitada, precaução deve ser exercida na administração de Oncobine a pacientes com insuficiência hepática severa.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idoso durante e gravidez e lactação:
Risco na gravidez: categoria D. Oncobine pode causar danos no feto se administrado em mulher grávida. Se Oncobine for usado durante a gravidez, ou em pacientes que engravidam durante o tratamento com esta droga, a paciente deve ser informada do perigo potencial para o feto. Mulheres que querem engravidar devem ser advertidas para não engravidarem durante a terapia com Oncobine. Não se sabe se a droga é excretada no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e devido ao elevado potencial para reações adversas sérias com o uso de Oncobine, em crianças em fase de amamentação, recomenda-se que a amamentação seja descontinuada em mulheres em tratamento com Oncobine.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente ao médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em crianças:

A segurança e eficácia de Oncobine em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Dados de um estudo single arm em 46 pacientes com tumores malignos sólidos recorrentes, incluindo rabdomiosarcoma/sarcoma não diferenciado, neuroblastoma e tumores do SNC, em doses semelhantes aquelas usadas em adultos, mostraram não atingir atividade clínica significativa. A toxicidade foi semelhante aquela reportada em adultos.

Uso em idosos:

As experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças nas respostas de pacientes mais novos ou mais velhos, porém a sensibilidade maior de alguns indivíduos mais velhos não pode ser excluída.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Reações pulmonares agudas foram reportadas com Oncobine e outros alcalóides da vinca antitumorais usados em combinação com mitomina. Embora a farmacocinética do Oncobine não seja influenciada pela administração simultânea de cisplatina, a incidência de granulocitopenia com o uso de Oncobine em combinação com a cisplatina é significativamente maior do que quando Oncobine é usado como agente único. Pacientes que tenham recebido Oncobine e paclitaxel, concomitantemente ou sequencialmente, devem ser monitorados para sinais e sintomas de neuropatia. A administração de Oncobine, em pacientes que

anteriormente tenham feito terapia de radiação ou que estejam sendo submetidos a terapia de radiação, pode resultar em efeitos radiosensibilizantes.

Deve-se ter cuidado em pacientes que estejam recebendo concomitantemente drogas que conhecidamente inibam o metabolismo da droga por isoenzimas hepáticas do citocromo P450 na subfamília CYP3A, ou em pacientes com disfunção hepática. A administração simultânea de Oncobine com um inibidor de sua via metabólica pode precizar um aumento da severidade dos efeitos colaterais. Os fatores de crescimento hematológicos profiláticos não são rotineiramente usados com Oncobine. Caso seja clinicamente necessário, os fatores de crescimento devem ser administrados nas doses recomendadas, porém não antes de completado 24 horas após a administração do quimioterápico citotóxico. Os fatores de crescimento não devem ser administrados no período de 24 horas que antecedem a administração do quimioterápico.

REAÇÕES ADVERSAS

A maior parte dos eventos adversos de Oncobine são reversíveis. Caso eventos adversos severos ocorram, a dosagem de Oncobine deve ser reduzida ou descontinuada e medidas corretivas apropriadas devem ser tomadas. A restituição da função com Oncobine deve ser realizada com precaução e deve-se alertar assim quanto possível a ocorrência de toxicidade. O padrão das reações adversas é semelhante se Oncobine for usado como agente único ou em combinação.

Oncobine usado em monoterapia:

*Sistema hematológico: Granulocitopenia é a principal toxicidade

limitante da dose no tratamento com Oncobine. Anemia é frequente, mas de intensidade moderada. Ajustes de dose são necessários para toxicidade hematológica e insuficiência hepática (ver posologia). Outros fatores de crescimento hematológicos profiláticos não são rotineiramente usados com Oncobine. Caso seja clinicamente necessário, os fatores de crescimento podem ser administrados nas doses recomendadas, porém não antes de 24 horas antes a administração do quimioterápico citotóxico. Os fatores de crescimento não devem ser administrados no período de 24 horas antes da administração do quimioterápico.

* Sistema neurológico: A ocorrência de neuropatia periférica não é comum (1%) e geralmente é reversível.
* Fim: Como outros alcalóides da vinca antitumorais, Oncobine é um vesicante moderado. Reações adversas da injeção incluindo anemia, dor no local da injeção e descoloração da via podem ocorrer. Fiebre química ao longo da via proximal do local da injeção pode ser reportada.
* Sistema GI: Há baixa incidência de náuseas severa a vômito quando Oncobine é usado como agente único, em dose de antagonistas geralmente não é necessário. Pode também ocorrer constipação.
* Sistema hepático: As elevações transitórias no nível das enzimas do fígado podem ser reportadas sem sintomas clínicos.
* Sistema cardiovascular: Dores no peito podem ser reportadas. A maior parte dos registros de dores no peito são em pacientes que possuem um histórico de doença cardiovascular ou tumor no peito. Há raros relatos de infarto do miocárdio.
* Sistema pulmonar: Foram registrados casos de respiração curta, dispnéia e broncoespasmo.

* Outros: Fadiga pode ocorrer, usualmente de nível leve a moderado,

porém tende a aumentar com o acúmulo de dose. Alopecia (perda de cabelo) também pode ocorrer moderada e progressivamente.

Também foram reportados, em menos de 5% dos pacientes, dor no maxilar, mialgia, artralgia e rai. Cistite hemorrágica e a síndrome da secreção de ADH inapropriada foram reportadas em <1% dos pacientes.

Uso de contraponto: Pacientes com exposição prévia a paclitaxel e que demonstraram neuropatia devem ser monitorados de perto para o surgimento de uma nova neuropatia ou neuropatia grave. Pacientes que tiveram neuropatia com regime prévio da droga devem ser monitorados para os sintomas de neuropatia enquanto recebem Oncobine. Oncobine pode resultar em efeitos radiosensibilizantes se administrado antes ou concomitantemente a terapia de radiação.

SUPERDOSE

Não há um antídoto conhecido para superdosagem de Oncobine. Superdosagens envolvendo quantidades de até 10 vezes a dose recomendada (30mg/m²) foram reportadas. As toxicidades descritas foram consistentes com aquelas listadas na seção de reações adversas incluindo paralisia do íleo, estomático e esofágico. A agulha da medula óssea, septicemia e paralisia parcial também já foram reportadas. Falta de eficácia foram reportadas após a superdosagem de Oncobine. Caso ocorra a superdosagem, medidas de suporte geral juntamente com transfusões de sangue, fatores de crescimento e antibióticos apropriados devem ser instituídos quando julgados necessários pelo médico.

durante o tratamento com Oncobine, a dose deve ser ajustada para a bilirrubina total de acordo com a tabela 2.

Tabela 2: Modificação de dose com base na bilirrubina total

Bilirrubina total (mg/dL)	Porcentagem da dose inicial de vinorelbina
≤ 2,0	100%
2,1 a 3,0	50,5%
> 3,0	25%

Modificações de dose para toxicidade hematológica e insuficiência hepática concomitantes em pacientes que apresentem tanto toxicidade hematológica como insuficiência hepática: Oncobine a partir das tabelas 1 e 2 deve ser considerada. Modificações de dose para insuficiência renal: Nenhum ajuste de dose para Oncobine é necessário para insuficiência renal. Reduções de dose apropriadas para cisplatina devem ser realizadas quando usada em combinação com Oncobine.

Modificações de dose para neurotoxicidade: Se um grau 2 de neurotoxicidade se desenvolver, Oncobine deve ser descontinuado.

Atenção: Este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente

XXXX

ARMAZENAGEM

Oncobine deve ser conservado em sua embalagem original e armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade deste medicamento é de 36 meses, a partir da data de fabricação.

USO RESTRITO A HOSPÍTARIOS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no M.S. n.º 1.231.0064
Farmacológica Responsável:
Lenita A. Alves Gnocchi CRP-SP: 14.054

Fabricado por:

Opia Ltd.
Pteit N.º 5103 ou 5105 & S-107 ou S-112
Verna Industrial Area, Verna, Salcette, Goa - Índia

Importado e Distribuído por:
Meizler Biopharma S/A.
Endereço: Alameda Júlia, 149 - Alphaville
CEP: 06455-901 - Barueri - SP
CNP.J.: 04.711.500001-14
N.º lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-16-66-13

