

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vinblastina Teva 1 mg/ml, soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 10 mg di vinblastina solfato

1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di vinblastina solfato

Eccipienti: sodio cloruro

Un flaconcino da 10 ml contiene 90 mg di sodio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Vinblastina Teva è una soluzione trasparente incolore-giallo chiaro.

Osmolarità 286 mOsm/L; pH 3,5–5,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vinblastina Teva può talvolta essere somministrata come monoterapia ma normalmente viene somministrata in associazione con altri farmaci citostatici e/o radioterapia per le seguenti malattie maligne:

- Linfoma non-Hodgkin maligno
- Morbo di Hodgkin
- Carcinoma del testicolo allo stadio avanzato
- Cancro della mammella ricorrente o metastatico (dopo il fallimento di regimi a base di antraciclina)
- Istiocitosi a cellule di Langerhans (istiocitosi X)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La presente preparazione è da somministrare esclusivamente per via endovenosa e unicamente da personale esperto nella somministrazione di vinblastina.

<i>È FATALE SE SOMMINISTRATA PER ALTRE VIE. ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO.</i>

In caso di somministrazione intratecale accidentale, vedere il paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative all'uso/manipolazione del prodotto, vedere il paragrafo 6.6.

Prima di ogni somministrazione, occorre eseguire un controllo della conta dei neutrofili.

Dose iniziale

Adulti: è consigliabile iniziare la terapia con una singola dose pari a 0,1 mg/kg (3,7 mg/m²) per e.v. una volta alla settimana, ed eseguire successivamente la conta leucocitaria per stabilire la sensibilità del paziente al prodotto.

Bambini: è consigliabile iniziare la terapia con una singola dose pari a 2,5 mg/m² per e.v., ed eseguire successivamente la conta leucocitaria per stabilire la sensibilità del paziente al prodotto.

Dose di mantenimento:

La leucopenia come reazione alla vinblastina è variabile. Si raccomanda quindi di non somministrare il prodotto con una frequenza superiore a una volta alla settimana. L'uso quotidiano di piccole dosi di vinblastina non è raccomandato, anche se complessivamente la dose settimanale risulta equivalente alla dose raccomandata, in quanto potrebbero aumentare la frequenza e la severità di eventuali tossicità. La dose iniziale può essere aumentata settimanalmente di 0,05 mg/kg (oppure 1,8 mg/m²) per gli adulti e 1,25 mg/m² per i bambini. La dose abituale è di 5,5–7,5 mg/m², con una dose media di 0,15–0,2 mg/kg oppure 4–6 mg/m² negli adulti. Non aumentare ulteriormente la dose una volta raggiunta la dose massima che porta ad una riduzione del numero di leucociti approssimativamente a 3.000/mm³. In alcuni pazienti, già una dose di 0,1 mg/kg (o 3,7 mg/m²) può causare leucopenia, mentre altri richiedono dosi superiori a 0,3 mg/kg (o 11,1 mg/m²) e molto raramente 0,5 mg/kg (18,5 mg/m²). Tuttavia, per la maggior parte dei pazienti, la dose settimanale sarà compresa tra 0,15 e 0,2 mg/kg. Una volta stabilita la dose di Vinblastina Teva in grado di causare la sopra citata leucopenia, si dovrà somministrare una dose pari a quella del regime precedente, come dose di mantenimento ad intervalli settimanali. In questo modo, il paziente riceverà la dose massima che non causa leucopenia. La dose massima è di 0,5 mg/kg (o 18,5 mg/m²) per gli adulti. La dose abituale per i bambini è di 7,5 mg/m², mentre in monoterapia sono stati somministrati 12,5 mg/m².

La dose successiva di Vinblastina Teva può essere somministrata solo quando la quantità di leucociti avrà raggiunto almeno un valore di 4.000/mm³, anche se già trascorso l'intervallo di sette giorni. In alcuni casi, l'attività oncologica può essere notata ancor prima dell'effetto leucopenico. In questo caso non sarà necessario aumentare la dose successiva. La terapia di mantenimento con durata indeterminata consisterà nella somministrazione della dose massima iniettabile in ambulatorio una volta ogni sette-quattordici giorni senza ridurre il numero di leucociti a un livello pericoloso.

Dose con disturbi della funzionalità epatica

In caso di funzionalità epatica alterata nella prima giornata di trattamento, si somministra una dose di vinblastina pari al 100% se la concentrazione di bilirubina è < 25 µmol/l (o <1,5 mg/dL), pari al 50% se è 25–50 µmol/l (o 1,5–3,0 mg/dL). La vinblastina non deve essere somministrata quando la bilirubina è > 50 µmol/l (o >3 mg/dL).

Dose con disturbi della funzionalità renale

Siccome il metabolismo e l'escrezione sono principalmente epatici, non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con ridotta funzionalità renale.

Terapia di combinazione

Nei regimi di combinazione, le dosi e le frequenze possono deviare dalle suddette dosi settimanali standard. Per il dosaggio nei regimi di combinazione, fare riferimento alla letteratura medica attuale.

Somministrazione

La vinblastina deve essere somministrata soltanto per via endovenosa e non deve essere somministrata per via intramuscolare, sottocutanea o intratecale.

La somministrazione intratecale causa neurotossicità fatale ed è quindi controindicata.

La dose di iniezione necessaria di Vinblastina Teva può essere iniettata sia all'interno del tubo per infusione endovenosa sia direttamente in vena. Quest'ultimo metodo di somministrazione è particolarmente indicato per il trattamento ambulatoriale del paziente. L'iniezione può essere completata in circa 1 minuto, purché l'ago venga inserito correttamente nella vena e non si verifichi alcuna fuoriuscita

di Vinblastina Teva, che potrebbe causare cellulite o flebite. Al fine di prevenire lo stravasamento di Vinblastina Teva si raccomanda innanzitutto di lavare l'ago e la siringa con sangue venoso prima di estrarre l'ago. Se avviene lo stravasamento, l'iniezione va immediatamente interrotta, e l'eventuale parte rimanente della dose deve essere introdotta in un'altra vena. Vinblastina Teva non deve essere diluita in grandi quantità di soluzione (es. 100-250 ml) e non deve essere somministrata per infusione lenta (30-60 minuti o più), in quanto questo può aumentare il rischio di irritazione. Dato l'aumento del rischio di trombosi, si raccomanda di non somministrare Vinblastina Teva in un'estremità con circolazione ostruita o tendente ad ostruirsi per compressione o invasione del tumore, flebite o varici.

Se in forma ricostituita, la vinblastina solfato viene fornita in un contenitore diverso dal flaconcino originale in vetro di Vinblastina Teva, ad esempio, in una siringa e quindi è necessario fornirla in un contenitore esterno recante la dicitura: "somministrabile esclusivamente per via endovenosa".

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla vinblastina, ad un altro alcaloide della vinca oppure a uno qualsiasi degli eccipienti
- Leucopenia non correlata al tumore
- Infezione incontrollata grave. Tali infezioni, prima di somministrare Vinblastina Teva, devono essere controllate con antisettici o antibiotici.
- Somministrazione intratecale di Vinblastina Teva

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il medicinale deve essere usato unicamente sotto lo stretto controllo di un medico specializzato nell'uso di oncolitici, preferibilmente in un ospedale attrezzato per tali terapie.

Le siringhe contenenti detto prodotto devono essere etichettate con la dicitura "**FATALE SE SOMMINISTRATO PER ALTRE VIE. ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO**".

Le siringhe preparate per uso estemporaneo contenenti questo prodotto devono essere impacchettate con un involucro esterno etichettato con la dicitura "**NON RIMUOVERE L'INVOLUCRO FINO AL MOMENTO DELL'INIEZIONE. FATALE SE SOMMINISTRATO PER ALTRE VIE. ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO.**"

La vinblastina solfato deve essere somministrata solo per via endovenosa. La somministrazione intratecale porta a neurotossicità fatale.

Se, dopo la somministrazione di una dose di Vinblastina Teva, si instaura una condizione di leucopenia con meno di 2.000 leucociti/mm³, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'infezione, fino al raggiungimento del livello normale di leucociti. Dopo la terapia con vinblastina, è probabile che il nadir della conta granulocitaria venga raggiunto entro cinque-dieci giorni dall'ultimo giorno di somministrazione del farmaco. Da questo momento in poi il ripristino della conta granulocitaria è abbastanza rapido e si completa normalmente nell'arco di ulteriori sette-quattordici giorni. I pazienti con ulcerazioni cutanee, cachettici o geriatrici sono più vulnerabili agli effetti della leucopenia indotta dalla Vinblastina Teva. Pertanto, in detti pazienti, è fortemente raccomandato di non utilizzare la Vinblastina Teva. In pazienti con infiltrazioni del midollo osseo da parte di cellule tumorali, dopo la somministrazione di Vinblastina Teva può verificarsi una grave soppressione del midollo osseo.

Dal momento che la conta piastrinica non viene solitamente ridotta in modo significativo dal trattamento con vinblastina, i pazienti con lesioni recenti al midollo osseo causate da terapie pregresse con radiazioni o con altri farmaci oncolitici possono presentare trombocitopenia (meno di 150.000 piastrine/mm³). Se non è stata previamente impiegata né chemioterapia né radioterapia, raramente si riscontra una riduzione trombocitica inferiore a 150.000/mm³, anche quando la vinblastina causa granulocitopenia significativa. Generalmente il paziente guarisce dalla trombocitopenia entro pochi giorni.

Normalmente, se il quadro clinico non viene complicato da altre terapie, l'effetto di vinblastina sulla conta eritrocitaria e sull'emoglobina non risulta significativo.

La stomatite e la tossicità neurologica, benché siano condizioni poco comuni e di natura transitoria, possono risultare disabilitanti.

Non è raccomandato l'uso quotidiano prolungato di Vinblastina Teva a basso dosaggio, anche se la dose complessiva settimanale risulta equivalente alla dose raccomandata. È molto importante rispettare il regime posologico prescritto. La somministrazione prolungata di quantità di gran lunga superiori rispetto alla dose settimanale prescritta può causare convulsioni, danni gravi e permanenti al sistema nervoso centrale e addirittura anche la morte.

Sia la donna sia l'uomo devono adottare misure contraccettive durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere il paragrafo 4.6).

Non esistono dati indicativi sulla cancerogenicità della vinblastina nell'uomo sebbene alcuni pazienti abbiano sviluppato leucemia in seguito a radioterapia e somministrazione di vinblastina associata con agenti alchilanti. Sebbene finora non sia nota alcuna indicazione su un'eventuale mutagenicità della vinblastina, come con tutti i farmaci citostatici occorre esercitare cautela nell'uso di Vinblastina Teva.

Si sono verificati casi di dispnea acuta e broncospasmo di natura severa dopo la somministrazione di alcaloidi della vinca. Queste reazioni si verificano più spesso quando la vinblastina viene associata alla mitomicina C. Può risultare necessario un trattamento aggressivo, particolarmente in pazienti con anamnesi di disfunzione polmonare. Queste reazioni possono verificarsi da pochi minuti a diverse ore dopo l'iniezione di Vinblastina Teva e possono verificarsi fino a 2 settimane dopo la somministrazione di mitomicina. Dopo il trattamento con broncodilatatori, corticosteroidi e ossigeno, la maggior parte dei pazienti raggiunge la completa guarigione. Tuttavia, alcuni pazienti hanno sviluppato una condizione di dispnea progressiva rendendo necessario un trattamento cronico a base di corticosteroidi. In questo caso Vinblastina Teva non deve essere più somministrata (vedere anche il paragrafo 4.5).

Occorre cautela nei casi di insufficienza epatica in quanto è probabile che si verifichi un ritardo nell'escrezione e che sia quindi necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere il paragrafo 4.2).

Occorre cautela anche nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Il presente medicinale è generalmente controindicato in associazione con vaccini vivi attenuati, fenitoina e itraconazolo (vedere il paragrafo 4.5)

Si raccomanda un attento monitoraggio del sistema nervoso periferico al fine di consentire aggiustamenti del dosaggio.

Potrebbe verificarsi un aumento del livello sierico di acido urico durante la remissione-induzione con linfoma; pertanto, è necessario monitorare i livelli sierici dell'acido urico oppure adottare precauzioni idonee.

Durante il trattamento con vinblastina, occorre evitare l'esposizione intensa ai raggi solari.

Occorre fare attenzione per evitare il contatto della vinblastina con gli occhi.

L'ipotensione ortostatica può aggravarsi nei pazienti anziani.

Nel caso si sospetti un'inappropriata secrezione di ADH, occorre controllare i livelli elettrolitici nel siero e il bilancio idrico.

La stitichezza può verificarsi come effetto indesiderato della terapia con vinblastina, ma è possibile curarla bene con rimedi abituali quali clisteri e lassativi. La stitichezza può assumere la forma di ritenzione a livello del colon superiore mentre il retto appare vuoto all'esame obiettivo. Per dimostrare questa condizione è utile una radiografia piatta dell'addome. Si raccomanda un regime preventivo di routine contro la stitichezza nei pazienti ricevanti dosi elevate di vinblastina.

Precauzioni relative alla somministrazione e alla ricostituzione

In caso di fuoriuscita durante la dissoluzione e/o la somministrazione esiste il rischio di danno alla cute e alla cornea. In tali casi, occorre lavare immediatamente e abbondantemente con acqua. Durante la preparazione e la somministrazione, occorre adottare precauzioni appropriate per la manipolazione dei farmaci citostatici quali l'uso di guanti protettivi, maschera facciale e occhiali di sicurezza.

Deve essere evitato lo stravasato. Durante la somministrazione endovenosa, la diffusione nel tessuto circostante può causare una considerevole irritazione tissutale. Se ciò accade occorre interrompere subito l'iniezione e iniettare l'eventuale parte residua della dose in un'altra vena.

L'iniezione locale di ialuronidasi e l'applicazione, in sede di stravasato, di calore moderato sono state utilizzate per disperdere il prodotto e ridurre al minimo l'inconveniente e il rischio di cellulite e flebite.

La somministrazione intratecale di Vinblastina Teva causa neurotossicità fatale.

Se **per errore** si somministra vinblastina solfato per via intratecale si raccomanda il trattamento di seguito indicato. Nel caso di un adulto trattato per via intratecale con l'alcaloide della vinca correlato, vincristina solfato, la paralisi progressiva è stata bloccata con il trattamento seguente. Questo trattamento va iniziato tempestivamente:

1. È stata rimossa la quantità massima possibile di fluido spinale lombare senza compromettere la sicurezza del paziente.
2. Lo spazio subaracnoideo è stato lavato con soluzione di Ringer lattato mediante infusione continua con catetere nel ventricolo laterale cerebrale alla velocità di 150 ml/ora. Il fluido è stato rimosso mediante accesso lombare.
3. Appena disponibili sono stati diluiti 25 ml di plasma recentemente congelato in 1 litro di soluzione di Ringer lattato e la diluizione è stata infusa attraverso il catetere ventricolare cerebrale alla velocità di 75 ml/ora. Il liquido è stato nuovamente rimosso attraverso l'accesso lombare. La velocità di infusione è stata regolata in modo da mantenere nel fluido spinale un livello proteico di 150 mg/ml. Il trattamento a partire dallo step 3 è stato poi ripetuto ancora con plasma recentemente congelato diluito in un litro.
4. Sono stati somministrati per via endovenosa 10 g di acido glutammico nell'arco di 24 ore seguiti da 500 mg per via orale 3 volte al giorno per 1 mese o fino alla stabilizzazione della disfunzione neurologica. Il ruolo dell'acido glutammico in questo trattamento non è chiaro. L'acido glutammico potrebbe non essere essenziale.
5. L'acido folinico è stato somministrato per via endovenosa come bolo da 100 mg e quindi infuso alla velocità di 25 mg/h per 24 ore, seguito da dosi in bolo di 25 mg ogni 6 ore per una settimana. La piridossina è stata somministrata alla dose di 50 mg a intervalli di 8 ore per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Non sono chiari i ruoli di questi farmaci nel ridurre la neurotossicità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dato l'aumento del rischio trombotico nelle malattie tumorali, è frequente l'uso di trattamenti anticoagulanti. L'elevata variabilità intraindividuale della coagulabilità durante le malattie e la possibilità di interazione tra anticoagulanti orali e chemioterapia anticancro, qualora si decida di trattare il paziente con anticoagulanti orali, richiede un controllo più frequente del rapporto INR (Rapporto Normalizzato Internazionale).

La combinazione di vinblastina con altri agenti mielotossici o neurotossici o con radiazioni su aree estese aumenta il rischio di tossicità. Quando la chemioterapia viene somministrata in associazione con radioterapia attraverso accessi che comprendono il fegato, prima di somministrare la vinblastina occorre aspettare il completamento della radioterapia.

Vinblastina Teva deve essere somministrata con cautela nei pazienti che stanno assumendo in concomitanza medicinali conosciuti come inibitori del metabolismo del medicinale mediante isoenzimi del citocromo epatico CYP3A, o in pazienti con alterata funzionalità epatica. La somministrazione concomitante di vinblastina solfato e un inibitore di questa via metabolica può aumentare la frequenza o la severità degli effetti indesiderati.

L'uso orale o endovenoso concomitante di digitossina e combinazioni di farmaci chemioterapici, compresa la vinblastina solfato, può ridurre i livelli ematici di digitossina, abbassando così l'efficacia della digitossina.

L'uso orale o endovenoso concomitante di fenitoina e combinazioni di farmaci chemioterapici, compresa la vinblastina solfato, possono ridurre i livelli ematici di fenitoina e aumentare la frequenza degli attacchi. La dose di fenitoina va regolata sulla base del suo livello ematico. Il contributo della vinblastina solfato a questa interazione non è chiaro. L'interazione potrebbe essere dovuta ad un ridotto assorbimento di fenitoina e a un aumento del tasso di metabolizzazione e di eliminazione.

In alcuni casi, con l'associazione di vinblastina e mitomicina C, è stata osservata una tossicità polmonare severa, talvolta irreversibile, particolarmente nel tessuto previamente danneggiato (vedere il paragrafo 4.4). La vinblastina utilizzata come parte di un regime di associazione con mitomicina può provocare distress respiratorio acuto e infiltrazione polmonare. Casi di distress respiratorio con infiltrati polmonari interstiziali sono stati riportati in pazienti ricevuti un regime comprendente vinblastina, mitomicina e progesterone (MVP).

È stato riportato che la somministrazione concomitante di cisplatino porta a concentrazioni plasmatiche più elevate di vinblastina.

Sono stati riportati casi di fenomeno di Reynaud e cancrena in seguito alla somministrazione concomitante di vinblastina e bleomicina, e altri eventi vascolari (quali infarto miocardico e accidente cerebrovascolare) in seguito al trattamento di combinazione con vinblastina, bleomicina e cisplatino.

La neurotossicità del cisplatino o dell'interferone e la cardiotoxicità dell'interferone potrebbero essere potenziate dalla vinblastina.

Interazioni farmacodinamiche nonché farmacocinetiche della vinblastina con *altri farmaci citostatici e immunosoppressori* possono portare a un potenziamento degli effetti terapeutici e tossici.

È possibile anche un'interazione con le *radiazioni* durante e dopo la radioterapia.

L'eritromicina può aumentare la tossicità della vinblastina.

L'uso concomitante di vinblastina e itraconazolo può aumentare il rischio di neurotossicità o di ileo paralitico.

I livelli sierici degli anticonvulsivanti possono essere ridotti da regimi posologici citotossici che comprendono la vinblastina.

La vinblastina può promuovere la ricaptazione cellulare di *metotrexato*. Interazioni tra Vinblastina Teva, *agenti alchilanti* e metotrexato durante il ciclo cellulare possono portare ad un aumento dell'effetto citotossico totale.

I pazienti trattati con chemioterapia immunosoppressiva non devono essere vaccinati con un vaccino vivo dato il rischio di malattia sistemica potenzialmente fatale. Questo rischio aumenta in soggetti già immunosoppressi da malattie preesistenti. Ove disponibile somministrare un vaccino inattivato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di vinblastina durante la gravidanza umana. L'azione farmacologica indica potenziali effetti nocivi durante la gravidanza. Gli studi preclinici hanno rivelato genotossicità, teratogenicità e altre tossicità riproduttive (vedere il paragrafo 5.3). Vinblastina Teva non deve essere utilizzata durante la gravidanza se non ritenuta strettamente necessaria.

Se si ritiene assolutamente necessario il trattamento con Vinblastina Teva durante la gravidanza o se si instaura una gravidanza durante il trattamento, la paziente deve essere informata sui rischi per il feto e deve essere monitorata attentamente. Deve essere considerata la possibilità di consultazioni genetiche.

Allattamento

Non è noto se la vinblastina venga escreta nel latte materno. La vinblastina è controindicata durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Vinblastina Teva .

Contraccettivi

I pazienti di sesso maschile e femminile in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 3 mesi, preferibilmente 6 mesi, dopo il trattamento con Vinblastina Teva .

Fertilità

La vinblastina può ridurre la fertilità sia dell'uomo sia della donna. Come per molti medicinali, non sono disponibili dati sugli effetti della vinblastina sulla spermatogenesi. È stata osservata aspermia nell'uomo. Studi animali indicano un'interruzione della divisione nella metafase e alterazioni degenerative a carico delle cellule germinali (vedere il paragrafo 5.3). L'infertilità reversibile o irreversibile sia nell'uomo sia nella donna è possibile dopo il trattamento con vinblastina. Alcune pazienti trattate con vinblastina in associazione con altri farmaci hanno presentato amenorrea. Di frequente è stata riscontrata una ripresa delle mestruazioni. I pazienti maschi devono informarsi sulla raccolta dello sperma prima di iniziare il trattamento con Vinblastina Teva .

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono disponibili dati sull'effetto del presente medicinale sulla capacità di guidare. Visti gli effetti indesiderati, deve essere presa in considerazione la possibilità che il prodotto influenzi la capacità di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

In generale, la frequenza degli effetti indesiderati con l'uso di Vinblastina Teva sembrerebbe correlata alla dose somministrata. La maggior parte degli effetti si risolve entro le 24 ore.

Gli effetti indesiderati vengono classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$)

Molto rari ($< 1/10.000$), *non noti* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni

La leucopenia è l'effetto indesiderato più frequente e rappresenta normalmente il fattore limitante la dose.

Comuni

Anemia, trombocitopenia e mielosoppressione.

Non noti

Anemia emolitica

Patologie endocrine

Rari

È stata riportata la sindrome da inappropriata secrezione dell'ADH (SIADH), sia alle dosi raccomandate sia alle dosi più elevate (vedere anche il paragrafo 4.9).

Disturbi psichiatrici

Non comuni

Depressione

Non noti

Psicosi.

Patologie del sistema nervoso

Comuni

Parestesia, perdita dei riflessi tendinei profondi.

Rari

Sensazione di sordità, neurite periferica, cefalea, convulsioni, vertigini. Sono stati riportati casi di incidente cerebrovascolare (ICV) in pazienti riceventi la combinazione chemioterapica di bleomicina, cisplatino e vinblastina.

Non noti

Dolore neurogenico (cioè alla faccia e alle mascelle), neuropatia periferica, paralisi delle corde vocali.

Patologie dell'occhio

Frequenza non nota

Erosioni epiteliali gravi con blefarospasmo, gonfiore della palpebra e dei linfonodi preauricolari dopo il contatto con la cornea.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari

Ototossicità, danni vestibolari e uditivi all'ottavo nervo cranico. Le manifestazioni comprendono sordità parziale o totale, temporanea o permanente, e disturbi dell'equilibrio, tra cui vertigini, nistagmo e capogiro.

Non noti

Tinnito.

Patologie cardiache

Rari

Tachicardia sinusale, angina pectoris, blocco AV, aritmia.

Non noti

Sono stati riportati casi di infarto miocardico in pazienti riceventi terapia di combinazione con bleomicina, cisplatino e vinblastina.

Patologie vascolari

Frequenza non nota

Sono stati osservati ipertensione accidentale e ipotensione grave. Sono stati riportati casi di fenomeno di Raynaud in pazienti riceventi chemioterapia di combinazione con bleomicina, cisplatino e vinblastina per il trattamento di tumori del testicolo.

Ipotensione ortostatica.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni

Faringite.

È stata riportata una condizione di respiro corto acuto (broncospasmo) dopo l'uso di alcaloidi della vinca. In pazienti trattati in concomitanza, o previamente trattati, con mitomicina-C, possono verificarsi dispnea, rantoli, alterazioni infiltrative e un'alterazione della funzionalità polmonare diverse ore dopo la somministrazione di vinblastina, come conseguenza della tossicità polmonare di detta combinazione. La somministrazione di entrambi i prodotti deve essere interrotta immediatamente (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Molto comuni

Nausea, vomito

Comuni

Stitichezza (vedere il paragrafo 4.4), ileo, sanguinamento da preesistente ulcera peptica, enterocolite emorragica, perdita di sangue dal retto, anoressia e diarrea.

Non noti

Stomatite, dolori gastrici, dolori addominali, parotidi doloranti.

Patologie epatobiliari

Frequenza non nota

Fibrosi epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni

Perdita di capelli, di solito parziale e in alcuni casi la ricrescita avviene durante la terapia di mantenimento.

È stata riportata la formazione di bolle in bocca e sulla pelle.

Non noti

Dermatite, fototossicità.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Frequenza non nota

Atrofia muscolare

Patologie renali e urinarie

Frequenza non nota

Ritenzione urinaria, microangiopatia trombotica con insufficienza renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Frequenza non nota

Calo di fertilità, aspermia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni

Dolore nella sede del tumore, sensazione di malessere.

Non noti

Spossatezza, febbre; lo stravasamento nel tessuto sottocutaneo durante l'iniezione endovenosa della soluzione di Vinblastina Teva può causare cellulite, necrosi e tromboflebite, dolore in sede di iniezione soprattutto dopo l'iniezione nei piccoli vasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di vinblastina provoca un aggravamento degli effetti indesiderati (vedere il paragrafo 4.8). La soppressione del midollo osseo, in particolare la leucopenia, può risultare più accentuata. Inoltre, potrebbe verificarsi una condizione di neurotossicità (parestesia, neuropatia periferica) analoga a quella osservata con vincristina solfato.

Trattamento

Non esiste un antidoto per la vinblastina. Il trattamento è sintomatico e di supporto.

Si consiglia l'interruzione della somministrazione di Vinblastina Teva. Ove necessario, occorre adottare misure generali di supporto ed eseguire una trasfusione di sangue. In caso di sovradosaggio si raccomanda il seguente trattamento:

1. prevenzione degli effetti della sindrome da inappropriata secrezione dell'ADH, limitando l'introduzione di fluidi e somministrando un diuretico che agisca sull'ansa di Henle e sulla funzione tubulare distale
2. somministrazione di un farmaco anticonvulsivante
3. dieta liquida data la possibilità di ileo
4. monitoraggio cardiovascolare
5. valutazione ematologica quotidiana

6. mantenimento del regime seguente in quanto studi animali hanno indicato che l'acido folico potrebbe avere un effetto protettivo:
100 mg per e.v. ogni 3 ore per 48 ore e ogni 6 ore per le successive 48 ore.
L'emodialisi non sembra eliminare il medicinale in modo efficace.
Sulla base del profilo farmacocinetico si può prevedere un livello elevato del farmaco per almeno 72 ore.

In caso di ingestione di Vinblastina Teva, occorre somministrare per via orale carbone attivo in una miscela con acqua, e un agente catartico. In tale situazione non è stato riportato l'uso di colestiramina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, alcaloidi della vinca ed analoghi.
Codice ATC: L01CA 01

Vinblastina Teva appartiene alla categoria degli alcaloidi della vinca, si lega alla tubulina e interferisce con la funzione microtubulare bloccandone la polimerizzazione e inducendo la depolimerizzazione dei microtubuli già formati. Ciò altera la normale riorganizzazione della rete microtubulare necessaria per l'interfase e la mitosi. Oltre a interrompere la mitosi, sembra che gli alcaloidi della vinca siano anche citotossici per le cellule non proliferanti nelle fasi G1 e S.

Effetti ematologici: durante il trattamento con Vinblastina Teva si può prevedere una condizione di leucopenia; la conta leucocitaria è un'importante linea guida per la terapia. In generale, la leucopenia sarà più accentuata e durerà più a lungo se la dose somministrata è più elevata.

Una volta iniziata la terapia con Vinblastina Teva, si può prevedere che la conta leucocitaria sia al suo minimo da 5 a 10 giorni dopo l'ultima medicazione. Successivamente, la conta leucocitaria si ripristina abbastanza rapidamente (entro 7-14 giorni). Con le dosi più basse somministrate nella terapia di mantenimento, la leucopenia non costituisce normalmente un problema. Sebbene il trattamento con Vinblastina Teva normalmente non riduca significativamente la quantità di trombociti, può verificarsi sporadicamente una trombocitopenia severa anche se con frequenza minore rispetto ad altri farmaci citostatici.

In pazienti con inibizione midollare ossea da radioterapia pregressa o trattamento con altri oncolitici, può insorgere trombocitopenia (quantità inferiore a 200.000 trombociti per mm³). Se il paziente non è mai stato trattato con radioterapia o altra chemioterapia, la conta piastrinica raramente scende sotto i 200.000 per mm³, neanche quando la vinblastina causa un evidente stato di leucopenia. Di norma la guarigione dalla trombocitopenia avviene rapidamente nel giro di pochi giorni. L'effetto di Vinblastina Teva sulla conta eritrocitaria e sul livello di Hb è normalmente non significativo, purché il quadro non venga complicato da un'altra terapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Vinblastina Teva ha un ampio volume di distribuzione, che può raggiungere i 27,3 litri/kg. Studi nel ratto hanno dimostrato che le concentrazioni più elevate di radioattività si riscontrano nei polmoni, nel fegato, nella milza e nei reni 2 ore dopo l'iniezione della vinblastina marcata. La maggior parte della vinblastina si lega alle proteine sieriche (>99%). La vinblastina viene metabolizzata in deacetylvinblastina attiva.

La riduzione della concentrazione sierica della vinblastina dopo un'iniezione rapida per endovena avviene in tre fasi (con una grande variabilità inter- e intraindividuale):

- riduzione molto rapida della concentrazione (fase alfa, emivita di 4 minuti)
- breve periodo intermedio (fase beta, emivita di 1,6 ore)
- fase finale prolungata (fase gamma, emivita di 25 ore con un intervallo di 17-31 ore)

Dal momento che la via di eliminazione più importante potrebbe essere attraverso la bile, la tossicità del presente medicinale potrebbe aumentare con escrezione anomala attraverso la bile. Dopo un'iniezione di vinblastina marcata nei pazienti, il 10% della radioattività è stato recuperato nelle feci, il 14% nelle urine, mentre il resto della radioattività non poteva essere recuperato. La clearance sistemica è di 0,74 l/kg/h.

La quantità di vinblastina che attraversa la barriera emato-encefalica è scarsa e non compare nel liquor in concentrazioni terapeutiche dopo la somministrazione endovenosa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi animali sulla riproduzione hanno dimostrato effetti nocivi sulla fertilità nonché sulla tossicità embrionale. Studi sulla tossicità cronica hanno dimostrato l'inibizione della spermatogenesi e tossicità gastrointestinale. Vari test di genotossicità hanno dimostrato che la vinblastina può indurre anomalie cromosomiche, micronuclei e poliploidia. La vinblastina potrebbe essere cancerogena. Altri dati preclinici non forniscono ulteriori informazioni rispetto a quelle fornite nei paragrafi relativi alla clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti a eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

È stata dimostrata una stabilità chimico-fisica del prodotto dopo apertura, di 6 ore a temperatura ambiente (15–25 °C), e a luce ambiente, quando diluito alla concentrazione di 0,5 mg/ml in NaCl 0,9% o glucosio 5%.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato subito dopo l'apertura. Se non viene utilizzato immediatamente, spetta all'utente stabilire i tempi e le condizioni di conservazione che comunque non devono superare le 24 ore a 2-8° C, a meno che la soluzione non venga ricostituita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Conservare il flaconcino nel confezionamento esterno per tenerlo al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione in flacone da iniezione di vetro incolore di tipo I, con elastomero in gomma bromobutilica e con cappuccio "a strappo" in alluminio bianco.

Ciascun cartone contiene un unico flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione

La vinblastina deve essere somministrata esclusivamente da un medico qualificato, oppure sotto la sua supervisione, con esperienza nell'uso di agenti chemioterapici anticancro.

Preparazione

Gli agenti chemioterapici vanno preparati per la somministrazione esclusivamente da professionisti addestrati in termini di sicurezza d'uso della preparazione.

Le operazioni di ricostituzione della polvere e trasferimento nelle siringhe devono avvenire nell'area designata.

Il personale che esegue queste procedure deve indossare indumenti protettivi, guanti e visiera.

Le donne in stato di gravidanza non devono manipolare gli agenti citotossici.

Vinblastina Teva soluzione iniettabile può essere diluita in NaCl 0,9% o glucosio 5% ad una concentrazione di 0,5 mg/ml e deve essere somministrata per via endovenosa. La soluzione deve essere preparata al momento del suo utilizzo.

Vinblastina Teva soluzione iniettabile non contiene conservanti e quindi è idonea solo come prodotto monouso.

Contaminazione

In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, la zona interessata deve essere lavata abbondantemente con acqua o soluzione fisiologica. Il dolore cutaneo transitorio può essere trattato utilizzando una crema blanda. Occorre consultare il medico se si verifica un contatto del prodotto con gli occhi.

In caso di fuoriuscita, gli operatori devono indossare i guanti e pulire il materiale rovesciato con una spugna tenuta in loco per questo specifico scopo. Risciacquare l'area due volte con acqua. Mettere tutte le soluzioni e le spugne in una busta di plastica e sigillarla.

Escrementi e vomito devono essere rimossi con cura.

Smaltimento

Siringhe, contenitori, materiali assorbenti, soluzione e qualunque altro materiale contaminato vanno inseriti in una spessa busta di plastica o altro contenitore impermeabile e inceneriti.

Tutto il prodotto inutilizzato, i flaconi danneggiati o altri materiali di scarto contaminati vanno riposti in contenitori per rifiuti idonei a questo scopo e smaltiti nel rispetto delle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038928014 - 1 mg/ml soluzione iniettabile, 1 flaconcino da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco