

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VELBE 10 mg Polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

*Principio attivo:* vinblastina solfato 10 mg

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere liofilizzata sterile per uso endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Morbo di Hodgkin generalizzato (Stadio III-IV della modificazione Ann Arbor del Rye staging system).

Linfoma linfocitico (nodulare, diffuso, scarsamente differenziato, ben differenziato).

Linfoma istiocitico.

Mycosis fungoides (stadi avanzati).

Carcinoma del testicolo (fase avanzata).

Sarcoma di Kaposi.

Morbo di Letterer-Siwe (Istiocitosi X).

Coriocarcinoma resistente ad altri agenti chemioterapici.

Carcinoma della mammella, resistente ad altre misure terapeutiche.

Il Velbe viene generalmente somministrato in combinazioni con altri agenti anti-neoplastici.

In caso di morbo di Hodgkin recidivante dopo regime MOPP o precedentemente trattato, è disponibile un protocollo che prevede la ciclofosfamida invece della mostarda azotata e Velbe invece di Vincristina.

Il Velbe somministrato da 6 a 8 ore prima della bleomicina può significativamente potenziare l'azione di quest'ultima.

#### 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.*

**È FATALE SE SOMMINISTRATA PER ALTRE VIE. ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO.**

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

La risposta leucopenica può variare di intensità in seguito a terapia con Velbe. Per questa ragione si raccomanda che il farmaco sia somministrato con una frequenza non superiore a una volta ogni sette giorni.

Si ritiene prudente iniziare la terapia negli adulti con la somministrazione di una singola dose endovenosa di 3,7 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea; la dose iniziale per bambini deve corrispondere a 2,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Dopo di che si deve eseguire una conta leucocitaria per determinare la sensibilità del paziente al Velbe. Si consiglia una riduzione del 50% della dose di Velbe in pazienti che presentano un valore di bilirubinemia diretta superiore a 3 mg/100 ml.

Dato che il metabolismo e l'escrezione avvengono prevalentemente per via epatica, non si consigliano modificazioni della dose nei pazienti con funzione renale compromessa.

Un modo semplice per incrementare la dose a intervalli settimanali può corrispondere al seguente schema:

	Adulti	Bambini
--	--------	---------

Prima dose	3,7 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea	2,5 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea
Seconda dose	5,5 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea	3,75 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea
Terza dose	7,4 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea	5,0 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea
Quarta dose	9,25 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea	6,25 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea
Quinta dose	11,1 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea	7,5 mg/m <sup>2</sup> superficie corporea

Gli incrementi sopra riportati si possono utilizzare fino a raggiungere la dose massima (non superiore a 18,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea negli adulti e 12,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea nei bambini). Il dosaggio non deve essere aumentato oltre quella dose che abbia ridotto la conta leucocitaria a circa 3000 cellule/mm<sup>3</sup>. In alcuni adulti 3,7 mg/m<sup>2</sup> possono indurre tale livello di leucopenia, mentre altri adulti possono richiedere più di 11,1 mg/m<sup>2</sup> e, in casi rarissimi, anche 18,5 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Tuttavia, per la maggior parte dei pazienti adulti, il dosaggio settimanale è compreso tra 5,5 e 7,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

Stabilita la dose di Velbe capace di indurre il suddetto grado di leucopenia, si deve somministrare una dose di mantenimento di un incremento inferiore a questa. In tal modo il paziente riceverà la dose massima che non induce leucopenia. *Si deve sottolineare il fatto che, anche se sono trascorsi 7 giorni, la dose successiva di Velbe non deve essere somministrata fino a quando la conta leucocitaria non sia ritornata ad almeno 4000 cellule/mm<sup>3</sup>.*

In alcuni casi l'attività oncolitica può manifestarsi prima dell'effetto leucopenico. Quando ciò avviene non c'è bisogno di aumentare il volume della dose successiva. La durata della terapia di mantenimento varia a seconda della malattia in trattamento e della combinazione con altri agenti antineoplastici in uso.

#### 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.

#### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli alcaloidi della vinca
- leucopenia, non correlata al tumore.
- Infezione incontrollata grave. Tali infezioni, prima di somministrare VELBE, devono essere controllate con antisettici o antibiotici.  
In nessuna circostanza VELBE può essere somministrata nel liquido cerebrospinale (somministrazione intratecale), poiché tale somministrazione è fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### 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 questo prodotto devono essere etichettate con la dicitura " FATALE SE SOMMINISTRATO PER ALTRE VIE. ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO".

Le siringhe preparate per uso estemporaneo dal personale sanitario devono essere impacchettate con un involucro esterno etichettato con la dicitura "NON RIMUOVERE L'INVOLUCRO FINO AL MOMENTO DELL'INIEZIONE. FATALE SE SOMMINISTRATA 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 VELBE, si instaura una condizione di leucopenia con meno di 2.000 leucociti/mm<sup>3</sup>, il paziente deve essere attentamente monitorato per l'infezione, fino al raggiungimento del livello normale di leucociti. Dopo la terapia con vinblastina, il nadir della conta granulocitaria viene solitamente 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 da VELBE. Pertanto la vinblastina non deve essere somministrata a questi pazienti. In pazienti con infiltrazioni del midollo osseo da parte di cellule tumorali, può verificarsi una soppressione del midollo osseo ancora più grave dopo la

somministrazione di VELBE. Sebbene la conta piastrinica non venga 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/mm<sup>3</sup>). Se non è stata previamente impiegata né chemioterapia né radioterapia, raramente si riscontra una riduzione trombocitica inferiore a 150.000/mm<sup>3</sup>, 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 leucopenia (granulocitopenia) può raggiungere livelli pericolosamente bassi in seguito a somministrazione delle dosi più alte raccomandate. Perciò è importante seguire la posologia consigliata al paragrafo 4.2

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 VELBE 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 dosaggi molto superiori alla dose settimanale prescritta suddivisi per sette giorni 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 paragrafo 4.6). Nell'uomo sono stati riferiti casi di aspermia. Gli studi sugli animali dimostrano l'arresto in metafase e modificazioni degenerative nelle cellule germinali.

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 VELBE.

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 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 VELBE non deve essere più somministrato (vedere anche paragrafo 4.5).

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

Occorre cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Questo medicinale è generalmente sconsigliato in associazione con vaccini vivi attenuati, fenitoina e itraconazolo (vedere 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.

In caso di contaminazione accidentale, può risultarne irritazione grave (oppure, se il farmaco è stato erogato sotto pressione, anche ulcerazione della cornea). L'occhio dovrà essere immediatamente e accuratamente lavato con acqua.

L'ipotesione ortostatica può aggravarsi nei pazienti anziani.

Nel caso si sospetti un'inappropriata secrezione di ADH, occorre controllare i livelli degli elettroliti 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.

Non è necessario usare solventi contenenti conservanti se le porzioni inutilizzate delle restanti soluzioni vengono immediatamente scartate. Le soluzioni inutilizzate contenenti conservanti devono essere riposte in frigorifero per futura utilizzazione.

*Informazioni per i pazienti.* Il paziente deve essere avvertito di riferire immediatamente l'insorgenza di mal di gola, febbre, brividi, disturbi del cavo orale. Si deve avvertire di evitare la stitichezza e il paziente deve essere consapevole che potrebbe manifestarsi alopecia e che potrebbero verificarsi dolori mascellari e dolore agli organi contenenti tessuto tumorale. Questi ultimi si ritengono causati da rigonfiamenti del tessuto tumorale durante la risposta al trattamento. Si avrà la ricrescita dei capelli fino al ritorno a condizioni anteriori al trattamento anche continuando la terapia con Velbe. Possono apparire nausea e vomito, anche se non frequentemente. Qualsiasi altro evento clinicamente importante deve essere riferito al medico.

*Uso pediatrico.* La posologia da praticare nei bambini è indicata al paragrafo 4.2.

#### 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 stravasamento. 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 stravasamento, 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 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. Non appena il trattamento descritto al paragrafo 2) è stato iniziato, 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 e altre forme di interazione

Velbe non deve essere diluito con solventi che aumentano o diminuiscono il pH della soluzione risultante dai valori compresi tra 3,5 e 5. Le soluzioni si devono preparare con soluzione fisiologica oppure con glucosio al 5% in acqua (in ambedue i casi con o senza conservante) e nello stesso recipiente non devono essere combinate con qualsiasi altra sostanza chimica.

*Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.*

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 e 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.

La vinblastina 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 CYP3A4, 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 della digitossina, riducendone in tal modo l'efficacia.

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 paragrafo 4.4). La vinblastina utilizzata come parte di un regime di associazione con mitomicina può provocare distress respiratorio e infiltrazione polmonare. Casi di distress respiratorio con infiltrati polmonari interstiziali sono stati riportati in pazienti riceventi 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 cardiotossicità 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 del metotrexato. Interazioni tra Vinblastina, 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

Durante la gravidanza è necessario usare prudenza nella somministrazione di tutti i farmaci oncolitici. Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di vinblastina durante la gravidanza. L'azione farmacologica indica tuttavia potenziali effetti nocivi durante la gravidanza. Gli studi preclinici hanno rivelato genotossicità, teratogenicità e altre tossicità riproduttive. VELBE non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non ritenuto strettamente necessario.

Se si ritiene assolutamente necessario il trattamento con VELBE 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.

La vinblastina solfato può causare lesioni fetali quando è somministrata in donne gravide. Gli animali di laboratorio trattati con questo farmaco nelle fasi iniziali della gravidanza presentano riassorbimento del prodotto del concepimento; i feti sopravvissuti dimostrano deformità macroscopiche. Alle donne in età feconda si dovrà consigliare di evitare una possibile gravidanza.

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.

## Allattamento

Non è noto se la vinblastina venga escreta nel latte materno umano. La vinblastina è controindicata durante l'allattamento. Durante il trattamento con vinblastina bisogna sospendere l'allattamento.

## 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.

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 VELBE.

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

. Visti i possibili effetti indesiderati sul sistema nervoso e sul tratto gastrointestinale è possibile che il medicinale influenzi la capacità di guidare e di operare su macchinari.

## 4.8. Effetti indesiderati

*Prima di usare il farmaco, il paziente dovrà essere informato sulla possibilità di effetti indesiderati.*

In generale, la frequenza degli effetti indesiderati con l'uso di VELBE risulta proporzionale alla dose somministrata. La maggior parte degli effetti si risolve entro le 24 ore. Gli effetti indesiderati sotto elencati vengono classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

## Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Comune: anemia, trombocitopenia e mielosoppressione.

Non nota: anemia emolitica.

Il fatto che la conta dei globuli bianchi ritorni a livelli normali dopo la leucopenia indotta dal farmaco, indica che il meccanismo di produzione non viene compromesso in modo permanente. Di solito la conta leucocitaria ritorna ai valori normali anche dopo la virtuale scomparsa dei globuli bianchi dal sangue periferico. In seguito a terapia con Velbe il nadir della conta leucocitaria può essere previsto nel periodo compreso tra il 5° e il 10° giorno a partire dall'ultimo giorno di trattamento. Dopo questo periodo, la

normalizzazione della conta leucocitaria è piuttosto rapida ed è completa di solito entro il 7° ed il 14° giorno. Con dosi minori utilizzate per la terapia di mantenimento, la leucopenia può non rappresentare un problema. Anche se la conta piastrinica in genere non è significativamente ridotta dalla terapia con Velbe i pazienti con recenti compromissioni midollari dovute a precedenti terapie con radiazioni o con altri farmaci oncolitici, possono manifestare trombocitopenia (meno di 200.000 piastrine per mm<sup>3</sup>).

Se in precedenza non si sono eseguiti altri trattamenti con chemioterapici o radioterapici, livelli piastrinici inferiori a 200.000 per mm<sup>3</sup> sono molto rari, anche quando Velbe può causare una leucopenia significativa. La rapida normalizzazione dei livelli piastrinici dopo pochi giorni è la regola.

L'effetto di Velbe sulla conta eritrocitaria e sull'emoglobina è di solito insignificante, in assenza di altre complicanze indotte da altre terapie.

Tuttavia occorre tenere presente che nei pazienti con affezioni maligne è possibile osservare anemia anche in assenza di qualsiasi terapia.

### **Patologie endocrine**

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

### **Disturbi psichiatrici**

Non comune: depressione.

Raro: malessere.

Non nota: psicosi.

### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: parestesia, perdita dei riflessi tendinei profondi.

Raro: intorpidimento, neurite periferica, cefalea, convulsioni, capogiri. Sono stati riportati casi di incidente cerebrovascolare in pazienti riceventi la combinazione chemioterapica di bleomicina, cisplatino e vinblastina.

Non nota: neuralgia (cioè dolore alla faccia e alle mascelle), neuropatia periferica, paralisi delle corde vocali.

### **Patologie dell'occhio**

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

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Raro: ototossicità, danni vestibolari e perdita dell'udito all'ottavo nervo cranico. Le manifestazioni comprendono sordità parziale o totale, temporanea o permanente, e disturbi dell'equilibrio, tra cui vertigini, nistagmo e capogiri.

Non nota: tinnito.

### **Patologie cardiache**

Tachicardia sinusale, angina pectoris, blocco AV, aritmia.

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

### **Patologie vascolari**

Non comune: sono state osservate ipertensione 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 comune: 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 malattia 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 comune: nausea, vomito.

Comune: stitichezza (vedere paragrafo 4.4), ileo, sanguinamento da preesistente ulcera, enterocolite emorragica, perdita di sangue dal retto, anoressia e diarrea.  
Non nota: stomatite, dolori gastrici, dolori addominali, parotidi doloranti.

#### **Patologie epatobiliari**

Fibrosi epatica.

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Molto comune: 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 nota: dermatite, fotosensibilità.

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Atrofia muscolare.

#### **Patologie renali e urinarie**

Ritenzione urinaria, microangiopatia trombotica con insufficienza renale.

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Calo di fertilità, aspermia.

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Non comune: dolore nella sede del tumore, malessere.

Non nota: spossatezza, febbre; lo stravasamento nel tessuto sottocutaneo durante l'iniezione endovenosa della soluzione di VELBE può causare cellulite, necrosi e flebite. Si è manifestato dolore in sede di iniezione dopo l'iniezione, soprattutto 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Sintomi**

Gli effetti indesiderati conseguenti a sovradosaggio sono correlati alla dose.

Il sovradosaggio di vinblastina provoca un aggravamento degli effetti indesiderati (vedere 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 VELBE. 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 di ormone antidiuretico, limitando l'introduzione di fluidi e somministrando un diuretico dell'ansa.
2. Somministrazione di un farmaco anticonvulsivante.
3. Dieta liquida per prevenire l'ileo, e talora ricorso alla decompressione del tratto gastrointestinale.
4. Monitoraggio del sistema cardiovascolare.
5. Valutazione ematologica quotidiana come guida all'eventuale impiego di trasfusioni di sangue e per accertare il rischio di infezione. L'effetto principale delle dosi eccessive di Velbe è rappresentato dalla mielosoppressione, che può minacciare la vita del paziente.
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.



Velbe allo stato secco (polvere), viene assorbito in modo irregolare e non predeterminante da parte del tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. L'assorbimento della soluzione non è stato studiato. In caso di ingestione di vinblastina, 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

Interferisce, in vitro, con le vie metaboliche acido glutammico-acido citrico. Ha un effetto statmocinetico. Interferisce con i meccanismi di produzione energetica necessari per la mitosi. Interferisce con la sintesi degli acidi nucleici.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Corrisponde ad un modello a tre compartimenti: t 1/2 alfa (rapido) 0,074 h; t 1/2 beta (medio) 1,74 h; t 1/2 gamma 28,0 h. Volume del compartimento centrale 0,917 L/kg. Volume di distribuzione (fase gamma) 35,1 L/kg. Costante di eliminazione 0,195. Clearance corporea 0,179 L/kg/h.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Nel topo via i.p.  $3,2 \pm 0,02$  mg/kg; via e.v.  $14,47 \pm 1,57$  mg/kg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Non pertinente.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

Il prodotto è stabile per 3 anni, quando conservato in frigorifero (fra +2°C e +8°C) in confezionamento integro.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Il prodotto deve essere conservato in frigorifero (fra +2°C e +8°C).

Dopo diluizione con la soluzione diluente raccomandata (vedere paragrafo 6.6) il prodotto può essere conservato in frigorifero, fra +2°C e +8°C per 28 giorni senza significativa perdita di attività.

Nel caso in cui invece il prodotto venga disciolto in soluzione fisiologica o acqua sterile per preparazioni iniettabili, esso deve essere conservato in frigorifero per un massimo di 24 ore.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio includente un flaconcino di vetro tipo I, contenente il prodotto liofilizzato, tappato con tappo di adatto materiale elastomero e sigillato con ghiera di alluminio.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per preparare una soluzione contenente 1 mg/ml di Velbe, si aggiungano 10 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9 % (con alcool benzilico come conservante) ai 10 mg di Velbe contenuti nel flaconcino sterile. Non usare altre soluzioni diluenti. Il farmaco si scioglie immediatamente, dando una soluzione limpida.

Prima della somministrazione, i farmaci iniettati per via parenterale devono essere controllati per riscontrare particolari problemi e/o variazioni di colore ogni qualvolta la soluzione stessa o il contenitore lo permetta.

Dopo aver preparato la soluzione ed aver aspirato la parte prestabilita, il resto del contenuto può essere conservato a temperatura tra +2°C e +8°C per altri 28 giorni senza che si verifichi una significativa perdita di attività.

**Data la presenza di alcool benzilico come conservante per il diluente, la soluzione di Velbe così preparata non può essere somministrata ai bambini al di sotto dei due anni. In tal caso il prodotto può essere disciolto in soluzione fisiologica o acqua per preparazioni iniettabili nelle identiche quantità; le soluzioni preparate in questo modo devono essere conservate in frigorifero ed essere usate entro 24 ore dalla loro preparazione.**

La dose di Velbe può essere iniettata nel tubo di un'infusione endovenosa continua oppure direttamente in vena. Quest'ultimo metodo si adatta meglio alla terapia ambulatoriale. E' di estrema importanza che l'ago sia correttamente posizionato nella vena, prima di iniettare il prodotto.

Si inietta la dose in circa un minuto prendendo tutte le precauzioni perché l'ago sia ben situato in vena e perché non avvengano degli stravasati della soluzione di Velbe che possono produrre irritazioni del tessuto sottocutaneo e flebiti.

Per ridurre ulteriormente al minimo la possibilità dello stravasato, si suggerisce di lavare ripetutamente la siringa con sangue venoso prima di ritirare l'ago.

Si sconsiglia l'iniezione di Velbe in un'estremità il cui circolo sia già alterato o potenzialmente già danneggiato da compressioni od invasioni neoplastiche, da flebite o da varicosità al fine di evitare tromboflebiti.

Attenzione: lo stravasato accidentale della soluzione di Velbe può causare irritazione grave. Bisogna subito interrompere l'iniezione e la rimanente quantità della soluzione deve essere iniettata in altra vena. La dispersione del farmaco stravasato viene facilitata dalla applicazione di impacchi caldi o di ialuronidasi. Queste misure servono a ridurre le manifestazioni dolorose e la possibilità delle manifestazioni locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 MILANO

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC N° 020430029

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 10 Settembre 1964

Rinnovo autorizzazione: Febbraio 2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**