FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vinblastina Stada 10 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10 mg de sulfato de vinblastina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable. Polvo cristalino blanco - amarillo pálido. La adición de solución salina fisiológica resulta en una solución con un pH de 3,5-5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vinblastina a veces se administra en monoterapia, pero por lo general se utiliza en combinación con otros fármacos citotóxicos y / o radioterapia para los siguientes tumores malignos:

I. Neoplasias que responden frecuentemente:

Enfermedad de Hodgkin generalizada (fases III y IV, modificación de Ann Arbor del sistema de clasificación de Rye).
Linfoma linfocítico (nodular y difuso, poco y bien diferenciado).
Linfoma histiocítico.
Micosis fungoides (fases avanzadas).
Carcinoma testicular avanzado.
Sarcoma de Kaposi.
Enfermedad de Letterer-Siwe (histiocitosis X)

II. Neoplasias que responden con menos frecuencia:

Coriocarcinoma resistente a otros quimioterápicos.
Carcinoma de mama que no responde a la cirugía endocrina y al tratamiento hormonal adecuado.

4.2. Posología y forma de administración

Este producto es para uso intravenoso únicamente y deberá ser administrado por personal con experiencia en la administración de vinblastina.
POTENCIALMENTE LETAL SI SE ADMINISTRA POR OTRA VÍA. SOLO PARA USO INTRAVENOSO

En caso de administración accidental por vía intratecal, ver sección 4.4.

Para obtener instrucciones de uso / manipulación del producto, consulte la sección 6.6.
Antes de cada administración es necesario un recuento leucocitario.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis inicial
Adultos: Es razonable iniciar el tratamiento con una dosis única de 0,1 mg/kg (3,7 mg/m^2) iv una vez a la semana, seguido de un recuento leucocitario para determinar la respuesta del paciente al medicamento.

Población pediátrica: Es razonable iniciar el tratamiento con una dosis única de 2,5 mg/m^2 iv, seguido de un recuento de leucocitos para determinar la respuesta del paciente al producto.

Dosis de mantenimiento:
Existen variaciones en la intensidad de la respuesta leucopénica consecutiva al tratamiento con vinblastina. Por esta razón se recomienda administrar el medicamento con una frecuencia no superior a una vez cada siete días. La administración diaria de bajas dosis de vinblastina no es recomendable, aunque la dosis total semanal de la dosis recomendada fuera la misma ya que la frecuencia y la gravedad de la toxicidad puede ser mayor. La dosis no se deberá incrementar después de aquella dosis que reduzca la cifra de leucocitos a 3.000 células/mm^3 aproximadamente. En algunos adultos la dosis de 0,1 mg/kg (o 3,7 mg/m^2) ya puede llevar a dicha leucopenia, otros adultos pueden requerir más de 0,3 mg/kg (o 11,1 mg/m^2) y en muy raras ocasiones 0,5 mg/kg (o 18,5 mg/m^2). Después de establecer la dosis de vinblastina que produce el grado de leucopenia mencionado anteriormente, se debe administrar semanalmente, como dosis de mantenimiento, una dosis inmediatamente menor. De esta manera, el paciente recibe la dosis máxima que no produce leucopenia. La dosis máxima es de 0,5 mg / kg (o 18,5 mg / m^2) para los adultos. La dosis usual para niños es de 7,5 mg / m^2, la dosis de 12,5 mg / m^2 fue administrada en monoterapia.

La pauta de dosificación descrita se resume en la siguiente tabla:

	Adultos	Niños
Primera dosis	3,7 mg/m^2 de s.c.[(1)]	2,5 mg/m^2 de s.c.
Segunda dosis	5,5 mg/m^2 de s.c.	3,75 mg/m^2 de s.c.
Tercera dosis	7,4 mg/m^2 de s.c.	5,0 mg/m^2 de s.c.
Cuarta dosis	9,25 mg/m^2 de s.c.	6,25 mg/m^2 de s.c.
Quinta dosis	11,1 mg/m^2 de s.c.	7,5 mg/m^2 de s.c.

[(1)] Superfície corporal

Debe recalcarse que la dosis siguiente no debe ser administrada hasta que la cantidad de leucocitos retorne a, por lo menos, 4.000/mm^3, aunque hayan transcurrido siete días. En algunos casos puede observarse actividad oncolítica antes del efecto leucopénico. Cuando esto sucede no hay necesidad de aumentar las dosis siguientes. La terapia de mantenimiento con duración indefinida debe consistir en la dosis máxima que se puede dar en base a controles periódicos cada siete a catorce días, sin reducir el número de leucocitos a un nivel peligroso.

Dosificación en insuficiencia hepática
Si la función hepática es anormal en el primer día de tratamiento, la dosis de vinblastina es del 100% con una concentración de bilirrubina de <25 mmol/l, del 50% si se trata de 20-50 mmol/l, y si el nivel de bilirrubina es > 50 mmol/l, se debe suspender el tratamiento.

Dosificación en insuficiencia renal
Puesto que el metabolismo y la eliminación son principalmente hepáticas, no es necesaria el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Terapia combinada
En el caso de terapia combinada, la dosis y la frecuencia de dosis pueden diferir de las dosis semanales estándar arriba mencionadas. Para la correcta dosificación en terapia combinada, ver la literatura médica actual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración
Vinblastina se administra por vía intravenosa y no por vía intramuscular, subcutánea o intratecal.

La administración vía intratecal produce una neurotoxicidad potencialmente letal y por tanto está contraindicada.

Se puede inyectar la dosis de vinblastina (calculada para proporcionar la cantidad deseada) en el tubo de venoclisis o directamente en una vena. La inyección directa en una vena es muy apropiada para el tratamiento de pacientes ambulatorios. En cualquier caso, la inyección debe completarse en aproximadamente un minuto. Es importante asegurarse de que la aguja se encuentra bien introducida y permanece en la vena, para evitar la extravasación de la solución de vinblastina de manera que no ocasione celulitis y/o flebitis. Para reducir todavía más la posibilidad de extravasación, se sugiere llenar y vaciar varias veces la jeringa y la aguja con sangre venosa antes de extraer la aguja. Si se produce extravasación, debe interrumpirse la inyección inmediatamente y el resto de vinblastina se debe inyectar en otro vena. Vinblastina no debe ser disuelta con una gran cantidad de solvente (por ejemplo 100 a 250 ml) y no debe ser administrado como infusión lenta (30 a 60 minutos o más), ya que puede aumentar el riesgo de irritación. Debido a la mayor posibilidad de trombosis, no es aconsejable inyectar una solución de vinblastina en una extremidad con trastornos de circulación o que esté potencialmente afectada por procesos tales como una neoplasia compresiva o invasiva, flebitis o varicosidad.

En el caso de que la reconstitución del sulfato de vinblastina se entregue en un recipiente distinto del vial original de la vinblastina, por ejemplo una jeringa. En este caso en el embalaje exterior debe aparecer la siguiente leyenda: "Únicamente para administración intravenosa".

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo u otro alcaloide de la vinca o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Leucopenia, no debida a un tumor.
- Infecciones bacterianas. Se deberán controlar dichas infecciones antes de iniciar el tratamiento con vinblastina
- Administración intratecal de vinblastina
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este producto únicamente deberá ser administrado bajo la estricta supervisión de un oncólogo, preferiblemente en hospitales que tengan experiencia con este tipo de tratamientos.

En las jeringas que contengan este producto deberá hacerse constar la siguiente leyenda: "**POTENCIALMENTE LETAL SI SE ADMINISTRA POR OTRA VÍA. SOLO PARA USO INTRAVENOSO".**
Las jeringas preparadas de manera extemporánea que contengan este producto deben estar etiquetadas con la leyenda: **"NO SE DEBE RETIRAR LA CUBIERTA HASTA EL MOMENTO DE INYECTAR. POTENCIALMENTE LETAL SI SE ADMINISTRA POR OTRA VÍA. PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE".**

El sulfato de vinblastina únicamente debe ser administrado por vía intravenosa. La administración intratecal provoca neurotoxicidad potencialmente letal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si después de la administración de vinblastina el paciente desarrolla leucopenia con menos de 2000 leucocitos/mm3, el paciente deben ser monitorizado cuidadosamente frente a las infecciones hasta que el recuento de glóbulos blancos haya vuelto a su valor normal. Después del tratamiento con vinblastina el nadir del recuento de granulocitos puede ocurrir entre cinco y 10 días después del último día de la dosis. Por lo general, la recuperación del recuento leucocitario es bastante rápida a partir a partir de entonces y generalmente se completa en otros siete a catorce días. Los pacientes con úlceras de la piel, o pacientes geriátricos o caquécticos son más sensibles a los efectos de la leucopenia inducida por la vinblastina. Por lo tanto, vinblastina no se debe utilizar en estos pacientes. En los pacientes que presentan infiltración de células cancerosas en la médula ósea puede ocurrir una supresión aún más grave de la médula ósea después de la administración de vinblastina. Aunque el recuento de plaquetas no suele reducirse significativamente tras el tratamiento con vinblastina, los pacientes con la médula ósea dañada recientemente por radioterapia o terapia previa con otros fármacos citotóxicos, pueden desarrollar trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas/mm3). Si el paciente no ha recibido previamente quimioterapia o radioterapia, raramente se observa una reducción en el recuento de plaquetas por debajo del nivel de 150.000/mm3, incluso cuando vinblastina puede estar causando granulocitopenia significativa. Es frecuente que en pocos días se produzca una recuperación rápida de la trombocitopenia.

El efecto de la vinblastina sobre el recuento de glóbulos rojos y la hemoglobina no suele ser significativa si el estado general del paciente no se ve complicado por otros tratamientos.

La toxicidad neurológica y la estomatitis, aunque no son frecuentes ni permanentes, pueden ser incapacitantes.

No es recomienda el el uso diario de pequeñas cantidades de vinblastina durante periodos prolongados, incluso cuando la dosis total semanal pueda ser similar a la recomendada. Es muy importante que siga estrictamente el plan posológico prescrito. Cuando se administraron cantidades superiores a la dosis semanal prescrita, fraccionadas en siete dosis diarias, durante períodos largos, se presentaron convulsiones, daños severos y permanentes en el sistema nervioso central e incluso la muerte.

Tanto hombres como mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la interrupción del mismo (ver sección 4.6).

Actualmente no existe evidencia que indique que el sulfato de vinblastina ha sido carcinogénico en seres humanos, aunque algunos pacientes han desarrollado leucemia tras la radioterapia y la administración de sulfato de vinblastina en combinación con agentes alquilantes.

Aunque hasta ahora no hay ninguna evidencia de potencial mutagénico de vinblastina, al igual que con todos los agentes citostáticos, es necesario precaución con el uso de vinblastina.
Se han descrito casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones ocurren con más frecuencia cuando vinblastina se emplea en combinación con mitomicina C. Puede ser necesario un tratamiento agresivo, particularmente cuando existen antecedentes de disfunción pulmonar. Estas reacciones pueden ocurrir a los pocos minutos o tras varias horas después de la inyección de vinblastina y hasta 2 semanas después de la administración de mitomicina. Después del tratamiento con broncodilatadores, corticoides y oxígeno, la mayoría de los pacientes se recuperan completamente. Sin embargo, varios pacientes desarrollaron disnea progresiva, que requiere el uso crónico de corticoides. En estos casos no se debe volver a administrar vinblastina (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe tener precaución en caso de insuficiencia hepática, ya que es probable que haya un retraso en la eliminación y sea necesario el ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Es necesario tener precaución en pacientes con cardiopatía isquémica.

En general no se recomienda el uso de este medicamento en combinación con vacunas vivas atenuadas, fenitoína e itraconazol (ver sección 4.5).

Para realizar el ajuste de la dosis se recomienda monitorizar cuidadosamente el sistema nervioso periférico.

En un linfoma puede ocurrir un aumento de la concentración sérica de ácido úrico durante la inducción de la remisión, por lo tanto, se deben monitorizar los niveles séricos de ácido úrico y se deben tomar las medidas necesarias.

Durante el tratamiento con vinblastina, el paciente debe evitar la exposión a luz solar intensa.

Se debe garantizar que vinblastina no entra en contacto con los ojos.

Puede agravarse la hipotensión ortostática en pacientes de edad avanzada.

En casos de sospecha de una inadecuada secreción de hormona antidiurética, se deben controlar los electrolitos y el volumen

Durante el tratamiento con vinblastina puede ocurrir estreñimiento como efecto secundario, que generalmente responde bien a las medidas convencionales, tales como enemas y administración de laxantes. El estreñimiento puede manifestarse con impactación en la parte superior del colon y el recto puede aparecer vacío durante el examen físico. Puede ser útil una radiografía del abdomen para demostrar esta condición. Se recomienda un regimen profilactico de rutina contra el estreñimiento en pacientes tratados con altas dosis de vinblastina

Precauciones en la administración y reconstitución

Si se derrama la solución durante la disolución y / o administración, puede causar daños en la piel y en la córnea. En estos casos, es necesario el enjuague inmediato con agua abundante. Durante la preparación y administración se deben tomar las precauciones adecuadas para el manejo de sustancias citostáticas, como el uso de guantes protectores, mascarilla y gafas de seguridad.
Se debe evitar la extravasación. Si durante la administración intravenosa se produce extravasación en el tejido circundante, la solución puede causar una considerable irritación del tejido. En este caso, la inyección debe suspenderse inmediatamente, inyectando el resto de la dosis en otra vena.

La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado en el sitio de extravasación ayudan a dispersar el medicamento y minimizar el malestar y la posibilidad de celulitis y flebitis.

La administración intratecal de vinblastina provoca neurotoxicidad fatal.

Si el sulfato de vinblastina se administra de forma accidental por vía intratecal, se recomienda realizar el siguiente tratamiento. En un caso, se consiguió inhibir la parálisis progresiva en un adulto que había recibido un alcaloide derivado de la vinca, sulfato de vincristina, por vía intratecal con el siguiente tratamiento. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1 Se retiró la mayor cantidad posible de líquido lumbar y espinal a través del acceso lumbar, sin comprometer la seguridad.

2 Se procedió a irrigar el espacio subaracnoideo con una solución de Ringer lactato por infusión continua mediante un catéter insertado en el ventrículo lateral cerebral, a un ritmo de 150 ml por hora. El líquido fue extraído a través de un acceso lumbar.

3 Tras efectuar el procedimiento del paso 2, se diluyeron 25 ml de plasma recientementecongelado, en 1 litro de solución Ringer lactato y se infundió la dilución a través delcatéter ventricular cerebral a un ritmo de 75 ml/h. El líquido fue extraido de nuevo a través del acceso lumbar. La velocidad de la infusión se ajustó de tal modo que se mantuviera, en el líquido cefalorraquídeo, un nivel de proteína de 150 mg/ml. El tratamiento del paso 3 se repitió ahora con 1 litro de plasma recientemente diluido y congelado.

4 Se administró, por vía intravenosa, 10 g de ácido glutámico en 24 horas , seguido de 500 mg por vía oral tres veces al día durante un mes o hasta la estabilización de la disfunción neurológica. La función del ácido glutámico en este tratamiento no está clara. Es posible que el ácido glutámico no sea esencial.

5 Se infundió ácido fólico por vía intravenosa en bolo de 100 mg y, a continuación, se infundió a un ritmo de 25 mg/h durante 24 horas. Seguidamente se administraron inyecciones en bolo de 25 mg cada 6 horas durante una semana. Se administró piridoxina a una dosis de 50 mg cada 8 horas mediante infusión intravenosa de 30 minutos de duración. No está claro el papel de estas sustancias en la reducción de la neurotoxicidad.

Vinblastina Stada contiene sodio.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido al aumento del riesgo de trombosis en el caso de enfermedades tumorales, es frecuente eel uso de tratamiento anticoagulante. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades y la eventual interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia requiere, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de la monitorización del INR.

La combinación de vinblastina con otros agentes mielotóxicos o neurotóxicos o con radiación en áreas más grandes, aumenta el riesgo de toxicidad. Si se combina quimioterapia con radioterapia, con radiación del hígado, la administración de vinblastina debe retrasarse hasta que se haya completado la radioterapia.

Vinblastina debe administrarse con precaución en pacientes que están tomando concomitantemente medicamentos que se sabe que inhiben el metabolismo del medicamento a través de las iso-enzimas del citocromo hepático CYP3A, o a los pacientes con disfunción hepática. La administración concomitante de vinblastina y un inhibidor de esta ruta metabólica puede causar una aparición más rápida y/o un aumento en la gravedad de los efectos secundarios.

La administración concomitante por vía oral o intravenosa de digoxina con fármacos citotóxicos incluyendo el sulfato de vinblastina, pueden provocar una disminución de los niveles de digoxina en sangre, lo que reduce la eficacia de la digoxina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración concomitante por vía oral o intravenosa de fenitoína con fármacos citotóxicos incluyendo el sulfato de vinblastina puede provocar una reducción de los niveles plasmáticos de fenitoína y una mayor frecuencia de las convulsiones.El ajuste de la dosis de fenitoína se debe basar en los niveles plasmáticos. No está clara la contribución del sulfato de vinblastina en esta interacción. La interacción es posiblemente el resultado de la disminución de la absorción de fenitoína y del aumento del metabolismo y de la tasa de eliminación.

Se ha descrito toxicidad pulmonar grave, a veces irreversible, en el tratamiento concomitante de vinblastina y mitomicina C, especialmente en tejidos pre-dañados (ver sección 4.4).
Cuando se utiliza vinblastina en tratamiento combinado con mitomicina, puede producir insuficiencia respiratoria aguda e infiltración pulmonar. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares intersticiales en pacientes que habían recibido un régimen que incluia vinblastina, mitomicina y progesterona (MVP).
Ha habido informes sobre el fenómeno de Reynaud y gangrena después de la co-administración de vinblastina y bleomicina, y de otros eventos vasculares (como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) después del tratamiento combinado con vinblastina, bleomicina y cisplatino.

Se ha comunicado que la administración concomitante de cisplatino conduce a mayores concentraciones plasmáticas de vinblastina.

Se han recogido casos de gangrena y síndrome de Raynaud tras la administración concomitante de vinblastina y bleomicina y de otros fenómenos vasculares (como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) tras el tratamiento combinado con vinblastina, bleomicina y cisplatino.

Vinblastina puede aumentar la neurotoxicidad de cisplatino e interferón, y la cardiotoxicidad de interferón.

La interacción farmacocinética y farmacodinámica de vinblastina con otros citostáticos e inmunosupresores puede afectar al aumento de los efectos terapéuticos y tóxicos.
También es posible que produzca una interacción con la radiación durante y después de la terapia de radiación.
La eritromicina puede aumentar la toxicidad de vinblastina.
El uso concomitante de vinblastina e itraconazol puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad o íleo paralítico.

Los niveles séricos de anticonvulsionantes pueden disminuir con los tratamientos citotóxicos, incluido vinblastina.

Vinblastina puede aumentar la captación celular del metotrexato. Las interacciones entre vinblastina y metotrexato y los agentes alquilantes durante el ciclo celular pueden dar lugar a un mayor efecto citotóxico en general.

Los pacientes que reciben quimioterapia inmunosupresora no deberían de ser vacunados con vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente letal. El riesgo es mayor en los pacientes que están inmunosuprimidos por una enfermedad subyacente. Se recomienda, si está disponible, , el uso de vacunas inactivadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de vinblastina durante el embarazo. Sin embargo, el efecto farmacológico indica posibles efectos nocivos durante el embarazo. Los estudios preclínicos demostraron genotoxicidad, teratogenicidad y otra toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Vinblastina no se debe usar durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

Si el tratamiento con vinblastina fuera absolutamente necesario durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo el medicamento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y debe ser monitorizada cuidadosamente. Se debe considerar la posibilidad de asesoramiento genético.

Lactancia

No se sabe si la vinblastina se excreta en la leche materna. Vinblastina está contraindicada durante la lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con vinblastina.

Prevención

Hombres y mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses, y preferiblemente hasta los 6 meses después del tratamiento con vinblastina.

Fertilidad

Vinblastina puede afectar la fertilidad de hombres y mujeres. Al igual que con muchos medicamentos hay falta de información sobre el efecto de la vinblastina en la espermatogénesis. Se ha descrito aspermia en humanos. Estudios en animales muestran una interrupción de la división celular en la metafase y cambios degenerativos en las células germinales (ver sección 5.3).

Es posible una infertilidad reversible o irreversible, tanto en hombres como en mujeres después del tratamiento con vinblastina (ver sección 5.3).

En algunas pacientes tratadas con vinblastina en combinación con otros fármacos, se produjo amenorrea. La recuperación de la mestruación fue frecuente.

Los hombres deben considerar la posibilidad de preservar su esperma antes del tratamiento con vinblastina.

.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos del efecto del medicamento sobre la capacidad para conducir. Teniendo en cuenta los efectos secundarios, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que este producto influya en la capacidad de conducción.

4.8. Reacciones adversas

En general, la frecuencia de las reacciones adversas de vinblastina es proporcional a la dosis utilizada. La mayoría de las reacciones adversas no duran más de 24 horas.

Las reacciones adversasmencionadss a continuación se clasifican de acuerdo con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100, <1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000, <1/100)
Raras (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastorno de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes
La leucopenia es el efecto secundario más común y suele ser el factor limitante de la dosis
Frecuente
Anemia, trombocitopenia e insuficiencia de la médula ósea
Frecuencia no conocida
Anemia hemolítica

Trastornos endocrinos
Raras
Se ha descrito SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) tanto en dosis recomendadas como en dosis más altas (ver sección 4.9).

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes
depresión
Raras
malestar
Frecuencia no conocida
psicosis

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente
Parestesia, pérdida de reflejos tendinosos profundos.
Raras
Sensación de sordera, , neuritis periférica, dolor de cabeza, convulsiones, mareos. Casos de accidente cerebrovascular en pacientes tratados con quimioterapia de combinación de bleomicina, cisplatino y vinblastina.
Frecuencia no conocida
Neuralgia (es decir, en cara y mandíbula), neuropatía periférica, parálisis de las cuerdas vocales.

Trastornos oculares
Erosiones epiteliales severas con blefaroespasmo, hinchazón del párpado y ganglios linfáticos pre-auriculares tras contacto con la córnea.

Trastornos del oído y del laberinto
Raras
Ototoxicidad, daño vestibular y pérdida de audición en el octavo nervio craneal. Las manifestaciones incluyen sordera parcial o total que puede ser temporal o permanente, y dificultades con el equilibrio, como mareo, nistagmo y vértigo.

Frecuencia no conocida
Tinnitus

Trastornos cardíacos
Raras
Taquicardia sinusal, angina de pecho, bloqueo AV, arritmia.
No conocida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se observaron casos de infarto de miocardio en los pacientes que recibieron quimioterapia combinada con bleomicina, cisplatino y vinblastina.

Trastornos vasculares
No conocida
Se ha observado hipertensión e hipotensión severa. Se han reportado casos de fenómeno de Raynaud en pacientes que reciben quimioterapia combinada con bleomicina, cisplatino y vinblastina para el tratamiento de tumores testiculares. Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes
Faringitis.
Se ha comunicado dificultad respiratoria aguda (broncoespasmo) tras el tratamiento con alcaloides de la vinca. En pacientes tratados concomitantemente, o previamente, con mitomicina C: disnea, roncus, infiltrados anormales y enfermedad pulmonar, que pueden aparecer de pocos minutos a varias horas después de la administración de vinblastina y hasta 2 semans después de la administración de mitomicina-C, basado en la toxicidad pulmonar de esta combinación.. Ambos productos se deben interrumpir inmediatamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes
Náuseas, vómitos.
Frecuentes
Estreñimiento (ver sección 4.4), íleo paralítico, sangrado de una úlcera péptica antigua, enterocolitis hemorrágica, hemorragia rectal, anorexia y diarrea.
Frecuencia no conocida
Estomatitis, dolor gástrico, dolor abdominal, anomalías de glándula parótida.

Trastornos hepatobiliares
No conocida
Fibrosis hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes
Pérdida de cabello, la pérdida no es completa y en algunos casos el pelo empieza a crecer de nuevo durante la terapia de mantenimiento.
Se ha informado de formación de ampollas en la boca y en la piel.
Frecuencia no conocida
Dermatitis, fototoxicidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
No conocida
Atrofia muscular

Trastornos renales y urinarios
No conocida
Retención urinaria, microangiopatía trombótica con insuficiencia renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No conocida
Reducción de la fertilidad, aspermia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes
Dolor en el lugar del tumor, malestar.
Frecuencia no conocida
Debilidad, fiebre, la extravasación en el tejido subcutáneo durante la inyección intravenosa de la vinblastina puede conducir a celulitis, necrosis y tromboflebitis. Dolor en el lugar de la inyección, especialmente tras la inyección en vasos pequeños.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano https://www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
La sobredosis de vinblastina provoca un agravamiento de los efectos secundarios (ver sección 4.8). La supresión de la médula ósea, en particular la leucopenia, puede ser más acusada. Además, puede ocurrir neurotoxicidad (parestesias, neuropatía periférica), similar a la observada con el sulfato de vincristina.

Tratamiento
No existe un antídoto para la vinblastina. El tratamiento es sintomático y de soporte.
Se recomienda suspender la administración de vinblastina. Si es necesario, se deben tomar medidas de soporte generales y se debe hacer una transfusión sanguínea. En caso de sobredosis, se recomienda el siguiente tratamiento.

1.Prevención de las reacciones adversas que se presenten como resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) mediante la restricción de líquidos y la administración de un diurético que actúe sobre la función del asa de Henle y el túbulo distal.

2.Administración de un anticonvulsivo.

3. Administración de alimentos líquidos para prevenir un posible íleo.

4. Control cardiovascular

5- Evaluación hematológica diaria

6. Estudios en animales han demostrado que el ácido fólico puede tener un efecto protector, por lo que se puede mantener el siguiente esquema de tratamiento:
100 mg i.v. cada 3 horas durante 48 horas y cada 6 horas durante las próximas 48 horas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La hemodiálisis no parece ser eficaz en la eliminación de este medicamento. En base al perfil farmacocinético, es de esperar que el nivel elevado permanezcadurante al menos 72 horas.

Si se ingiere Vinblastina Stada, se deberá administrar una mezcla de carbón activado en agua, por vía oral, junto con un laxante. No se dispone de información sobre el uso de colestiramina en este caso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos. Alcaloides de la vinca, código ATC: L01CA01.

Vinblastina pertenece a los alcaloides de la vinca, se une a la tubulina y altera la función microtubular, evitando la polimerización e induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados. Esto interfiere con la reorganización normal de los microtúbulos requerida para la interfase y la mitosis. Además de la detención de la mitosis los alcaloides de la vinca parecen ser citotóxicos para las células no proliferativas en la fase G1-S.

Efectos hematológicos: en clínica, la leucopenia es un efecto esperado del sulfato de vinblastina y el recuento de leucocitos es una guía importante en el tratamiento con este medicamento. En general, quanto más alta sea la dosis de sulfato de vinblastina, más intensa y más prolongada será la leucopenia.

Después del tratamiento con sulfato de vinblastina, la cifra de leucocitos puede alcanzar los valores más bajos entre los 5 y 10 días después del último día en que se administró el medicamento. A partir de entonces, la cifra de leucocitos aumenta con bastante rapidez y por lo general, se normaliza posteriormente entre 7 a 14 días. Con las dosis más bajas utilizadas en terapia de mantenimiento la leucopenia puede no ser un problema. Aunque vinblastina no suele reducir significativamente el número de plaquetas, en ocasiones puede dar lugar a trombocitopenia grave, aunque con menos frecuencia que otros fármacos citotóxicos.

En pacientes con depresión de la médula ósea debido a radioterapia o tratamiento con otros agentes anticancerígenos pueden presentar trombocitopenia (menos de 200 000 plaquetas por mm3). Cuando el paciente no ha recibido tratamiento con otros quimioterápicos o radiación, rara vez se observa una trombocitopenia por debajo de 200.000/mm3, aun cuando el sulfato de vinblastina pueda estar produciendo una leucopenia significativa. Normalmente, a los pocos días se produce la recuperación rápida del estado de trombocitopenia. El efecto del sulfato de vinblastina sobre la cifra de hematíes y hemoglobina por lo general es poco significativo cuando el cuadro no está afectado por otro tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Vinblastina tiene un gran volumen de distribución, que puede ser 3,27 l/kg. Estudios en ratas mostraron que las concentraciones más altas de radioactividad en pulmones, hígado, bazo y riñones se produjeron a las 2 horas después de la inyección de vinblastina radiomarcada. Vinblastina se une principalmente a las proteínas séricas (> 99%). Vinblastina se metaboliza a diacetil vinblastina activa.
Vinblastina muestra una reducción en la concentración sérica después de una inyección intravenosa rápida en tres fases (con gran variabilidad inter e intra-individuales):

-Una rápida caída en la concentración (fase alfa de 4 minutos de vida media).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

-Una fase intermedia relativamente corta (fase beta de 1,6 horas de vida media)
-Fase final principal prolongada (fase gamma, vida media de 25 horas con un rango 17-31 horas).
Dado que la principal vía de eliminación es biliar, una excreción anormal de la bilis puede aumentar la toxicidad de este fármaco. Después de la inyección de vinblastina radiomarcada en los pacientes, el 10% de la radioactividad se encuentra de nuevo en heces, el 14% en la orina, no se halló el resto de la actividad. El aclaramiento sistémico es de 0,74 l / kg / h.
Vinblastina apenas atraviesa la barrera hemato-encefálica y no aparece en el líquido cefalorraquídeo tras la administración intravenosa de concentraciones terapéuticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad reproductiva en animales mostraron efectos adversos sobre la fertilidad y toxicidad embrionaria. Estudios de toxicidad crónica mostraron una inhibición de la espermatogénesis y toxicidad gastrointestinal. Varias pruebas de genotoxicidad han demostrado que la vinblastina puede inducir alteraciones cromosómicas, micronúcleos y poliploidía. Vinblastina pueden ser carcinogénica.
Otros datos preclínicos no proporcionan información adicional relevante a la descrita en las secciones clínicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Durante la fabricación se puede haber utilizado ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de la solución.

6.2. Incompatibilidades

El sulfato de vinblastina no se debe diluir con soluciones que modifiquen el pH fuera de los límites de 3,5 y 5. No debe mezclarse en el mismo recipiente ninguna otra sustancia química, excepto las que se detallan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Estabilidad tras la reconstitución: después de hacer una solución de acuerdo con lo que se indica en la sección 4.2 *Posología y forma de administración* y de haber extraído del vial una porción de la misma, el resto de la solución podrá conservarse en nevera durante 28 días, sin pérdida significativa de potencia. Ver también sección 6.4 *Precauciones especiales de conservación.*

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales cerrados: Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3

No es necesario usar disolventes que contengan conservantes si las porciones sobrantes se desechan inmediatamente. Las soluciones que contienen conservante y que no han sido usadas deben mantenerse en nevera.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vinblastina Stada 10 mg se presenta en vial de vidrio conteniendo 10 mg de sulfato de vinblastina, con tapón de goma y cápsula de aluminio, protegida por una cubierta de plástico. Cada envase contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Administración
Vinblastina 10 mg solamente puede ser administrada por un médico o bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga experiencia en el manejo de fármacos citotóxicos.

Preparación
Los citostáticos destinados a la administración deben ser manipulados exclusivamente por personal profesional, formado en el manejo seguro de la preparación.

La reconstitución del polvo y el trasvase en jeringas sólo puede tener lugar en un área designada. El personal que lleve a cabo estas operaciones deberá estar debidamente protegido con ropa protectora, guantes y gafas protectoras.

Las mujeres embarazadas no deben entrar en contacto con medicamentos citotóxicos.

Para preparar una solución de 1 mg / ml de vinblastina se añaden 10 ml de solución salina normal o glucosa al 5 % en agua (ambas con o sin conservantes) a los 10 mg de vinblastina del vial. La sustancia se disuelve de inmediato de forma límpida. No se recomienda el uso de otros disolventes. La sustancia se disuelve de inmediato de forma límpida. No se recomienda el uso de otros disolventes. Cuando se desee una dilución posterior debe tenerse en cuenta que cantidades de disolventes superiores a 100 ml o periodos de infusión superiores a 30 minutos incrementan el riesgo de irritaciones venosas y extravasación.

Vinblastina 10 mg no debe mezclarse con otros medicamentos en un mismo recipiente.

Contaminación
En caso de contacto con la piel o los ojos se debe lavar la zona afectada con una cantidad suficiente de agua o suero fisiológico. Se puede aplicar una crema refrescante sensación transitoria de quemazón en la piel. En caso de afectación ocular es necesaria la intervención médica.

En el caso de vertidos el personal debe ponerse guantes y lavar el material derramado con una esponja, que se mantiene en un área separada para este fin. Enjuagar el área dos veces con agua. Introducir todas las soluciones y las esponjas en la bolsa de plástico designada y sellarla.

Lavar las heces y el vómito con cuidado.

Eliminación
Jeringas, recipientes, materiales absorbentes, soluciones y cualquier otro material contaminado se debe desechar en una bolsa de plástico gruesa u otro tipo de contenedor impermeable e incinerarse. La eliminación de cualquier material no utilizado, contenedores dañados o viales se realizará de acuerdo a los requerimientos locales para agentes citostáticos.

Compatibilidades:
Cloruro sódico al 0,9%,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alcohol bencílico al 0,9%

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO STADA S.L.
Frederic Mompou, 5,
08960, Sant Just Desvern
(Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

37.275

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/01/1962
Fecha de la última renovación: 01/01/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios