

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Solblastin 1 mg/ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 1 mg de sulfato de vinblastina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O sulfato de vinblastina é frequentemente utilizado em associação com outros agentes antineoplásicos nas seguintes doenças malignas:

- Doença de Hodgkin generalizada (estadio III e IV);
- Linfomas não Hodgkin;
- Linfoma linfocítico (nodular e difuso, pouco ou muito diferenciado);
- Linfoma histiocítico;
- Micoses fungoide (em estadios avançados);
- Cancro do testículo;
- Sarcoma de Kaposi;
- Doença de Letterer-Siwe (histiocitose X);
- Coriocarcinoma resistente a outros agentes quimioterapêuticos;
- Carcinoma da mama que não responde a outras terapêuticas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Solblastin destina-se a ser administrado exclusivamente por injeção intravenosa com intervalos semanais, segundo as necessidades de cada doente. A injeção de sulfato de vinblastina poderá ser concluída em 1 minuto.

A solução deve ser administrada apenas por via intravenosa. A administração intratecal pode ser fatal (ver secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Seringas contendo sulfato de vinblastina DEVEM ser posteriormente rotuladas com uma etiqueta com a advertência “NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRATECAL”.

#### Posologia

O sulfato de vinblastina deve ser administrado por via intravenosa, com intervalos semanais, de acordo com as necessidades do doente.

A terapêutica é em regra iniciada com uma dose IV simples, conforme indicado na tabela abaixo, devendo efetuar-se contagens leucocitárias para que se possa avaliar a sensibilidade individual do

doente à vinblastina. A dosagem nunca deve ser superior à dose que reduz a contagem dos leucócitos para valores aproximados a 3.000 células/mm<sup>3</sup>.

DOSES	ADULTOS mg/m <sup>2</sup> Sup. Corp.	CRIANÇAS mg/m <sup>2</sup> Sup. Corp.
1ª Dose	3,7	2,5
2ª Dose	5,5	3,75
3ª Dose	7,4	5,0
4ª Dose	9,25	6,25
5ª Dose	11,1	7,5
Atenção: poderá continuar-se a aumentar estas doses, sem que se excedam os:	18,5 mg/m <sup>2</sup> nos adultos	12,5 mg/m <sup>2</sup> nas crianças

Os doentes devem ser mantidos com uma dose semanal máxima que não provoque os níveis de leucopenia acima referidos.

- Adultos: Para a maioria dos doentes adultos a dose máxima semanal terá valores entre 5,5 mg/m<sup>2</sup> e 7,4 mg/m<sup>2</sup>, podendo verificar-se leucopenia com doses de 3,7 mg/m<sup>2</sup>. Alguns doentes poderão necessitar de dose da ordem dos 11,1 mg/m<sup>2</sup> e, muito raramente, de 18,5 mg/m<sup>2</sup>, não devendo esta dose ser excedida.

**NOTA:** Não se deve voltar a administrar outra dose de Solblastin até que a contagem dos leucócitos tenha regressado a valores de, pelo menos, 4.000 células/mm<sup>3</sup>, mesmo que já tenham passado mais de sete dias após a última administração.

- Crianças: Tal como referido na tabela, as doses poderão ser aumentadas, sem que se excedam os 12,5 mg/m<sup>2</sup>.
- Idosos: A dose deve ser calculada como atrás se indica, tendo em conta que deste grupo etário podem fazer parte indivíduos com sensibilidade aumentada à neurotoxicidade do fármaco.

Em alguns casos, a atividade oncológica pode surgir antes do efeito da leucopenia. Quando isto acontece, não há necessidade de aumentar as doses.

#### Modo de administração

Solblastin deverá ser administrada exclusivamente por via IV, diretamente ou por perfusão. NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRAMUSCULAR, SUBCUTÂNEA E INTRATECAL. A administração intratecal pode ser fatal.

#### Duração do tratamento médio

A duração do tratamento com Solblastin está dependente do estadio da doença e do esquema de combinação dos agentes antineoplásicos utilizado.

Existem diferentes opiniões clínicas sobre a duração apropriada para tratamento da doença de Hodgkin. Quimioterapia prolongada para manutenção das remissões envolve riscos severos, tais como, infeções, esterilidade e possibilidade de aparecimento de outros cancros através de supressão da resposta imunitária.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. O sulfato de vinblastina é contra-indicado por administração IM, SC, ou IT. A administração intratecal pode ser fatal.

Está igualmente contraindicado em doentes com leucopenia ou em doentes com infeções bacterianas. Estas infeções devem ser tratadas de imediato. Estas infeções devem ser mantidas sob controlo antes de utilizar sulfato de vinblastina.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### **Advertências**

O sulfato de vinblastina só deverá ser administrado por profissionais de saúde com experiência em terapêutica antineoplásica. As preparações citostáticas não devem ser manuseadas por mulheres grávidas.

Como acontece com todas as terapêuticas antineoplásicas, deve manter-se rigorosa vigilância clínica durante o tratamento.

O sulfato de vinblastina destina-se a ser administrado exclusivamente por via intravenosa. NÃO ADMINISTRAR POR VIA IM, SC, ou IT. A ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL PODE SER FATAL.

Seringas preparadas contendo sulfato de vinblastina DEVEM ser rotuladas com uma etiqueta com a advertência “NÃO ADMINISTRAR POR VIA INTRATECAL” (incluídas dentro da embalagem).

As seringas de preparação extemporânea que contenham este produto têm de ser embaladas num invólucro que é rotulado "NÃO RETIRE A COBERTURA ATÉ AO MOMENTO DA INJEÇÃO. FATAL SE ADMINISTRADO POR OUTRAS VIAS, APENAS PARA USO INTRAVENOSO."

Aconselha-se a leitura da secção 6.6. (Precauções especiais de eliminação e manuseamento).

Atendendo aos efeitos observados sobre o feto, recomenda-se que o sulfato de vinblastina não seja utilizado durante a gravidez.

Tal como acontece com outros agentes antineoplásicos, a vinblastina pode causar uma reação local grave se ocorrer extravasamento.

Evitar o contato com os olhos.

Alterações da função hepática podem modificar a eliminação da vinblastina na biliar; assim, nos doentes com distúrbios hepáticos poderá observar-se um aumento acentuado da toxicidade neurológica periférica provocado pela vinblastina, o que implica a necessidade de ajuste da posologia.

##### **Precauções**

Como acontece com todas as terapêuticas antineoplásicas, deve manter-se rigorosa vigilância clínica durante o tratamento.

O fator limitante de dose é a mielossupressão. Em geral, quanto maior a dose aplicada, mais profunda e duradoura irá ser a leucopenia. A normalização da contagem de granulócitos após a leucopenia induzida pelo fármaco, indica que o mecanismo produtor de granulócitos não foi permanentemente deprimido.

Após a terapêutica com sulfato de vinblastina, pode-se esperar que ocorra o nadir na contagem de granulócitos cinco a dez dias após o último dia da administração do fármaco. A recuperação da contagem de granulócitos é bastante rápida e normalmente fica completa após sete a catorze dias. Se ocorrer granulocitopenia com menos de 1.000 granulócitos/mm<sup>3</sup> após uma dose de sulfato de vinblastina, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado para evidência de infeção até que a

contagem de granulócitos tenha voltado a um nível seguro. Qualquer infecção deve ser mantida sob controlo imediatamente.

No caso de ocorrer uma leucopenia com valores de leucócitos inferiores a 2000 células/mm<sup>3</sup>, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante a administração até que os valores leucocitários atinjam os valores normais.

Quando acidentalmente houver extravasamento da solução durante a administração IV pode ocorrer flebite e necrose, pelo que é aconselhável a imediata mudança do local de administração. A injeção local de hialuronidase e aquecimento da região têm sido usados para facilitar a dispersão do fármaco, a fim de minimizar o desconforto e a possibilidade de lesão tecidual.

Nos doentes com caquexia e/ou com grandes áreas da pele ulceradas poderá verificar-se um agravamento da resposta leucopénica. Assim, deve evitar-se o uso da vinblastina em doentes idosos e em estado muito grave.

Pode verificar-se uma queda abrupta dos valores de leucócitos e plaquetas após doses moderadas de vinblastina em doentes com invasão da medula óssea por células malignas. Nestes casos é desaconselhado voltar a utilizar a vinblastina.

Embora a contagem de plaquetas não seja geralmente significativamente reduzida pela terapia com sulfato de vinblastina, os doentes cuja medula óssea tenha sido lesada recentemente por terapia anterior com radiação ou com outros fármacos oncológicos podem mostrar trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). Quando não foi aplicada previamente outra quimioterapia ou radiação, a redução de plaquetas abaixo do nível de 150.000/mm<sup>3</sup> é raramente encontrada, mesmo quando o sulfato de vinblastina possa estar a causar granulocitopenia significativa. A regra é a rápida recuperação da trombocitopenia dentro de poucos dias.

O efeito de sulfato de vinblastina na contagem dos glóbulos vermelhos e hemoglobina é geralmente insignificante quando outro tratamento não complicar a situação.

Em doentes com infiltração da medula óssea por células malignas, as contagens de granulócitos e plaquetas por vezes diminuíram drasticamente após doses moderadas de sulfato de vinblastina. É desaconselhada a utilização adicional do fármaco em tais doentes.

A utilização de pequenas quantidades de sulfato de vinblastina diariamente durante longos períodos de tempo não é aconselhável, embora a dosagem total resultante possa ser similar à dosagem recomendada. Foi demonstrada pouca ou nenhuma vantagem terapêutica quando se utilizou tais regimes posológicos e os efeitos secundários são aumentados.

Não foram observadas quebras ou aberrações na análise cromossómica de células da medula óssea de doentes tratados com sulfato de vinblastina, embora tenham sido observadas alterações cromossómicas em alguns testes in vitro de células pulmonares de hamster.

Deve evitar-se o contacto com os olhos. Se ocorrer contaminação acidental, pode resultar numa irritação grave ou ulceração da córnea. Lavar imediatamente com água.

Após administração intratecal inadvertida de alcaloides da vinca é necessária uma intervenção neurocirúrgica imediata, de forma a prevenir paralisia ascendente que leva à morte. Num número muito pequeno de doentes, a paralisia que põe em risco a vida foi evitada, mas resultou em sequelas neurológicas devastadoras, com posterior recuperação limitada.

Com base na gestão dos casos de sobrevivência publicados envolvendo o alcaloide da vinca sulfato de vincristina, se o sulfato de vinblastina é dado por engano pela via intratecal, deve ser iniciado imediatamente o seguinte tratamento após a injeção:

1. Remoção de tanto líquido cefaloraquidiano (LCR) quanto seja possível de forma segura através do acesso lombar.
2. Inserção de um cateter epidural dentro do espaço subaracnoide via o espaço intervertebral acima do acesso lombar inicial e irrigação do LCR com solução de Lactato de Ringer. Deve ser pedido plasma fresco congelado e, quando disponível, devem ser adicionados 25 ml a cada 1 litro de solução de Lactato de Ringer.
3. Inserção de um dreno ou cateter intraventricular por um neurocirurgião e continuação de irrigação do LCR com remoção do fluido através do acesso lombar ligado a um sistema de drenagem fechado. A solução de Lactato de Ringer deve ser dada por perfusão contínua a 150 ml/hora ou a uma velocidade de 75 ml/hora quando o plasma fresco congelado foi adicionado conforme descrito acima.

A velocidade de perfusão deve ser ajustada para manter um nível de proteína no fluido espinal de 150 mg/dl.

Adicionalmente foram adicionadas as seguintes medidas, que podem não ser essenciais:

Foram administrados 10 mg de ácido glutâmico por via IV, durante 24 horas, seguido de 500 mg três vezes por dia por via oral durante 1 mês. Foi administrado Ácido Fólico por via intravenosa como um bólus de 100 mg e depois perfundido a uma velocidade de 25 mg/h durante 24 horas, e depois doses de bólus de 25 mg de 6 em 6 horas durante 1 semana. Foi administrada Piridoxina a uma dose de 50 mg de 8 em 8 horas, por perfusão intravenosa durante 30 minutos. Os seus papéis na redução da neurotoxicidade não são claros.

Foi notificada aspermia nos homens. Foram observadas anormalidades no esperma de ratinhos. Estudos adicionais em ratinhos demonstraram não haver diminuição da fertilidade nos machos.

Ocorreu amenorreia em algumas doentes tratadas com sulfato de vinblastina em associação com outros fármacos. Foi frequente a recuperação da menstruação.

Não há atualmente evidências disponíveis que indiquem que o sulfato de vinblastina em si tenha sido carcinogénico em humanos, embora alguns doentes tenham desenvolvido leucemia após terapia de radiação e a administração de sulfato de vinblastina em associação com agentes alquilantes.

Estomatite e toxicidade neurológica, embora não frequentes ou permanentes, podem ser incapacitantes.

Este medicamento contém 1,5 mmol de sódio (35 mg) em cada frasco para injetáveis, equivalente a 1,75% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

A embalagem deste medicamento contém borracha natural (um derivado do látex). Pode causar reações alérgicas.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O sulfato de vinblastina utilizado como parte de um regime de associação com mitomicina pode conduzir a insuficiência respiratória aguda e a infiltrados pulmonares.

Foram relatados casos de insuficiência respiratória com infiltrados pulmonares em doentes com regimes de vinblastina, mitomicina, e progesterona (MVP).

Foram notificados falta de ar aguda e broncospasmo grave, após a administração de alcaloides da vinca. Estas reações foram encontradas mais frequentemente quando o alcaloide da vinca foi utilizado em associação com a mitomicina-C e pode ser grave quando existe uma disfunção pulmonar pré-existente. O aparecimento pode ocorrer dentro de minutos, ou algumas horas após o alcaloide da vinca

ser injetado e pode ocorrer até 2 semanas após uma dose de mitomicina. Pode ocorrer dispneia progressiva, que requer terapia crônica. O sulfato de vinblastina não deve ser readministrado.

Quando a quimioterapia está a ser administrada em conjunto com radioterapia que inclui o fígado no campo de radiação, o uso de sulfato de vinblastina deve ser protelado até a radioterapia estar concluída.

Os níveis séricos de anticonvulsivantes podem ser reduzidos pelos regimes de fármacos citotóxicos, nos quais se inclui a vinblastina.

Foi notificado diminuição dos níveis sanguíneos de anticonvulsivante e o aumento da atividade convulsivante (que causa convulsões), após a administração oral ou intravenosa de fenitoína em simultâneo com associações de quimioterapia antineoplásica, que incluam sulfato de vinblastina. Embora a contribuição dos alcaloides da vinca não tenha sido estabelecida, pode ser necessário fazer um ajuste na dosagem da fenitoína, baseado em várias monitorizações dos níveis sanguíneos, quando é utilizada em associação com a vinblastina.

Houve relatos do fenómeno de Raynaud e gangrena após a administração em simultâneo de vinblastina e bleomicina, assim como outros eventos vasculares (como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), após o tratamento combinado com vinblastina, cisplatina e bleomicina.

Deve-se ter prudência em doentes que tomam concomitantemente fármacos conhecidos por inibirem o metabolismo dos fármacos pelas isoenzimas hepáticas do citocromo P450 na sub-família CYP 3A ou em doentes com disfunção hepática. A administração concomitante de sulfato de vinblastina com um inibidor desta via metabólica pode causar um início mais precoce e/ou uma gravidade aumentada dos efeitos secundários.

Tem sido notificado que a administração concomitante de cisplatina provoca aumento das concentrações plasmáticas de vinblastina.

É requerida uma precaução mais acentuada quando o sulfato de vinblastina é utilizado em associação com outros agentes conhecidos por serem ototóxicos, tais como os fármacos oncológicos que contêm platina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

É necessária prudência com a utilização de fármacos oncológicos durante a gravidez. O sulfato de vinblastina pode causar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida, embora não hajam estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas. Estudos com sulfato de vinblastina em animais sugerem que podem ocorrer efeitos teratogénicos. Animais de laboratório aos quais foi dado sulfato de vinblastina num estado precoce da gravidez sofrem uma reabsorção do concepto; os fetos sobreviventes demonstram enormes deformidades.

Se o sulfato de vinblastina for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto está a receber este fármaco, ela deve ser informada do potencial risco para o feto.

Atendendo aos efeitos observados sobre o feto recomenda-se que durante a gravidez o sulfato de vinblastina não seja utilizado.

Quando a vinblastina é administrada, as mulheres em idade fértil, não grávidas, devem ser informadas de que não devem engravidar.

##### Amamentação

Não se sabe se a vinblastina é excretada no leite materno. Tendo em conta o benefício da terapêutica com vinblastina para a mãe, mas devido às potenciais reações adversas relacionadas com a vinblastina

nos recém-nascidos em aleitamento, deve ser tomada a decisão de descontinuar a administração deste medicamento ou parar a amamentação do recém-nascido.

#### Fertilidade

O efeito da vinblastina na fertilidade humana não é completamente conhecido. Tem ocorrido aspermia em certos indivíduos durante a terapia com vinblastina.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não há efeitos conhecidos de sulfato de vinblastina na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Podem verificar-se os seguintes efeitos indesejáveis:

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

- Leucopenia (é o efeito secundário mais frequente e dose-limitante).
- Trombocitopenia, anemia.

##### Doenças endócrinas

- Secreção inapropriada da hormona antidiurética (notificado com doses mais elevadas do que as recomendadas).

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

- Anorexia.

##### Perturbações do foro psiquiátrico

- Depressão.

##### Doenças do sistema nervoso

- Dormência e parestesias, neurites periféricas, diminuição do nível de consciência, perda de reflexos tendinosos, cefaleias, convulsões, tonturas, acidentes cerebrovasculares (em quimioterapia de associação com o sulfato de vinblastina, bleomicina e cisplatina).

##### Afeções do ouvido e do labirinto

- Lesões vestibulares e auditivas do oitavo nervo craniano. As manifestações incluem surdez parcial ou total, que pode ser temporária ou permanente e dificuldades com o equilíbrio, incluindo tonturas, nistagmo e vertigem.

##### Cardiopatias

- Enfarte do miocárdio (em quimioterapia de associação com o sulfato de vinblastina, bleomicina e cisplatina).

##### Vasculopatias

- Hipertensão (em quimioterapia de associação com o sulfato de vinblastina, bleomicina e cisplatina), fenómeno de Raynaud (em associação com bleomicina e cisplatina).

##### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

- Falta de ar aguda e broncospasmo grave.

##### Doenças gastrointestinais

- Náuseas, vômitos, obstipação (que pode tomar a forma de compactação do cólon superior), diarreia, enterocolite hemorrágica, hemorragia retal, hemorragia relacionada com úlcera péptica anterior, dor abdominal e vesículas da mucosa bucal. (Os antieméticos podem ser utilizados para controlar as náuseas e os vômitos).
- Íleo, faringite, estomatite.
- Íleo paralítico devido à neurotoxicidade.

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

- Ulceração da pele, bolhas na pele e alopecia. A alopecia não é geralmente total e em alguns casos o cabelo começa a crescer outra vez durante o tratamento de manutenção.

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

- Mialgia, dor nos ossos, mandíbula e região tumoral.

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

- Mal-estar, fraqueza.
- O extravasamento da solução durante a injeção intravenosa pode levar a celulite e flebites. Em casos extremos podem ocorrer queimaduras.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde **que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas** diretamente ao [INFARMED, I.P.](#):

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Qualquer dose que resulte na eliminação de plaquetas e neutrófilos do sangue e da medula óssea e dos seus precursores da medula óssea coloca em risco a vida.

A sobredosagem com quimioterapêuticos pode causar toxicidade grave ou perigo de vida. Para contribuir com alguma informação útil sobre os efeitos tóxicos relacionados com sobredosagem de vinblastina e sobre o tratamento correspondente, reportamos um caso de sobredosagem com a vinblastina (25 mg/m<sup>2</sup>) numa criança de 12 anos de idade, com um tumor neuroectodérmico primitivo metastático em fase terminal. Os sinais iniciais de toxicidade foram dor musculoesquelética aguda e grave e febre. A seguir ocorreu hipotonia intestinal, esofagite grave e neuropatia periférica. Foram realizados dois procedimentos consecutivos de troca de plasma, 4 e 18 horas depois de administração da sobredosagem de vinblastina. A toxicidade total sentida pela criança foi muito menos grave do que a esperada; esta descoberta, em combinação com os dados de farmacocinética da vinblastina em crianças, fez surgir a hipótese de que a troca de plasma possa ter tido um papel na redução dos efeitos adversos da sobredosagem.

As reações adversas estão relacionadas com a dose. Se a administração for superior à dose recomendada, os efeitos serão mais acentuados e neste caso o doente pode necessitar de tratamento sintomático.

A neurotoxicidade é similar à registada com o sulfato de vincristina.

Tratamento em caso de sobredosagem:

O suporte sintomático consiste em:

- (1) prevenir as reações adversas resultantes do síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética. Isto inclui restrição na ingestão de líquidos e talvez a utilização de diuréticos, atuando na ansa de Henle e no túbulo distal;
- (2) administração de um anticonvulsivante;
- (3) prevenir e tratar o íleo;
- (4) monitorizar a função cardiovascular do doente;
- (5) contagem sanguínea diária para orientação nos requisitos de transfusões e avaliação do risco de infeção.

O principal efeito resultante de uma sobredosagem excessiva de vinblastina traduz-se ao nível da granulocitopenia, e pode colocar em risco a vida ou ser fatal.

As sobredosagens que ocorram durante perfusões prolongadas de dias consecutivos podem ser mais tóxicas do que a mesma dose total administrada por injeção rápida intravenosa.

Não há nenhum antídoto específico. Pode ser considerada a utilização de ácido folínico em associação a outras medidas de suporte recomendadas, embora, ao contrário do sulfato de vincristina, não tenham sido conduzidos estudos para confirmar esta ação protetora.

Não há informação relativa à eficácia de diálise nem de colestiramina para o tratamento da sobredosagem.

O sulfato de vinblastina no estado seco é absorvido de forma irregular e imprevisível a partir do trato gastrointestinal, após administração oral. Não foi estudada a absorção da solução. Se o sulfato de vinblastina for engolido, pode ser dada uma pasta fluida de carvão ativado em água, por via oral, juntamente com um catártico. Não foi notificada a utilização de colestiramina nesta situação.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.7. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos que interferem com a tubulina, código ATC: L01CA01 VINBLASTINE

A vinblastina é um fármaco citotóxico que provoca inibição da mitose e impede o ciclo celular na metáfase. O sulfato de vinblastina é um citostático que para o crescimento das células na metáfase. A sua ação é mais acentuada nas células que se dividem rapidamente, do que nas células normais. Parece agir da mesma forma que a vincristina, ao aderir às proteínas microtubulares do fuso acromático, impedindo a polimerização. A vinblastina inibe a síntese do ARN por mecanismos ADN-dependentes. Também interfere no mecanismo dos aminoácidos por bloqueio da utilização celular do ácido glutâmico, interferindo assim na síntese das purinas, no ciclo de Krebs e na formação da ureia.

A vinblastina é um agente específico de fase do ciclo celular (metáfase).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A absorção do sulfato de vinblastina pelo trato gastrointestinal é imprevisível. Após administração intravenosa, o fármaco é rapidamente distribuído pelos tecidos.

### Eliminação

A vinblastina apresenta uma eliminação trifásica com semividas de 35 minutos, 53 minutos e 19 horas.

A passagem através da barreira hematoencefálica é fraca, e não se encontra no líquido cefaloraquidiano em concentrações terapêuticas. Verifica-se extensa ligação às proteínas séricas.

A vinblastina é parcialmente, mas extensamente, metabolizada no fígado, originando o metabolito ativo, desacetil-vinblastina, sendo excretada na urina e por via biliar nas fezes, sob a forma inalterada e de metabolitos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A informação sobre o uso do fármaco no homem é limitada, mas o fármaco pode causar toxicidade fetal quando administrado a mulheres grávidas. No animal experimental, o fármaco causou absorção dos fetos e originou anormalidades fetais, visíveis a olho nu nas crias.

O efeito da vinblastina sobre a fertilidade no homem não está completamente esclarecido. Foi reportado que o fármaco diminuiu a fertilidade no rato macho. Em alguns indivíduos sob terapêutica com este fármaco ocorreu aspermia. Os estudos de reprodução no animal experimental revelaram a evidência de paragem em metáfase e de alterações germinativas nas células.

Estudos em animais de laboratório sugerem a ocorrência de efeitos teratogênicos por paragem em metáfase e/ou alterações degenerativas das células germinativas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

O sulfato de vinblastina nunca deve ser misturado com qualquer outro fármaco antes da administração.

O sulfato de vinblastina é incompatível com furosemida. Quando injetados sequencialmente em Y, sem lavagem entre os dois, ou quando misturados numa seringa, ocorre precipitação imediata.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Após a diluição, a estabilidade física e química em utilização foi demonstrada durante:

Diluyente	Concentração alvo	Condições de armazenamento	Período de tempo
Cloreto de sódio 0,9%	0,04 mg/ml	2°C-8°C na ausência	19 dias

(9 mg/ml) solução para perfusão		de luz em sacos de perfusão não-PVC (poliolefina)	
Cloreto de sódio 0,9% (9 mg/ml) solução para perfusão	0,4 mg/ml	2°C-8°C na ausência de luz em sacos de perfusão não-PVC (poliolefina)	35 dias

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis, de 10 ml, de vidro incolor, do tipo I, fechados com rolha de borracha do tipo West 1888, e cápsula de alumínio, com dispositivo de plástico de abertura fácil do tipo "flip-off" (ver secção 4.4.).

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

##### Precauções especiais com a manipulação de citostáticos

A vinblastina só deve ser preparada e administrada por profissionais treinados na manipulação segura de agentes quimioterapêuticos.

Solblastin, solução injetável, apresenta, em relação à forma pó, a vantagem de não necessitar de reconstituição. No entanto, é aconselhável a transferência para as seringas e os frascos de perfusão IV em áreas adequadas.

Como sucede com todos os agentes quimioterapêuticos, o pessoal técnico deve estar devidamente protegido durante a manipulação de sulfato de vinblastina (viseira, bata e luvas).

O manuseamento de agentes quimioterapêuticos está desaconselhado às mulheres grávidas.

##### Contaminação acidental

No caso de contacto acidental de Solblastin com os olhos ou a pele, as áreas afetadas devem ser lavadas imediatamente com água em abundância ou solução salina isotónica. Para o tratamento da sensação de picadas na pele pode-se usar um creme suave de proteção. No caso de os olhos serem afetados dever-se-á consultar o médico.

No caso da solução se derramar, deve-se pedir apoio a pessoal especializado, que com os cuidados respetivos de proteção, limpe as áreas contaminadas com uma esponja própria para o efeito.

Terminada a descontaminação, colocar todas as soluções e esponjas num saco de plástico, selá-lo e rotulá-lo com as palavras "DESPERDÍCIO CITOTÓXICO" e incinerar a 1000°C.

Todas as seringas, frascos e materiais utilizados que tenham estado em contacto com o sulfato de vinblastina devem ser colocados num saco e incinerados como acima se indica.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 8794412 - 5 frascos de 10 ml, solução injetável, 1mg/ml, Frasco para injetáveis

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29 de outubro de 1991

Data da última renovação: 15 de outubro de 2005

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

25 de janeiro de 2019