



VINARINE®

VINOURELBINE DITARTRATO 10 y 50 mg

INYECTABLE
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

ADVERTENCIAS

Vinarine debe ser administrado bajo la estricta supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. Este producto es sólo para uso intravenoso. La administración intratecal de otros alcaloides de la vinca ha resultado en muerte. Las jeringas que contengan este producto deben ser rotuladas con la siguiente leyenda: **"Cuidado, para uso intravenoso exclusivamente, fatal si se administra intratecalmente"**. Puede ocurrir granulocitopenia severa que resulta en un incremento de la susceptibilidad a infecciones. El recuento de granulocitos debe ser ≤ 1000 células/mm³ antes de la administración de Vinarine. La dosis debe ser ajustada de acuerdo a los recuentos sanguíneos completos con diferenciales obtenidos en el día de tratamiento.

Cuidado: Es extremadamente importante que la aguja o catéter intravenoso esté adecuadamente posicionado antes de inyectar este medicamento. La administración incorrecta de Vinarine puede resultar en extravasación y causar necrosis local y/o tromboflebitis.

COMPOSICIÓN

VINARINE INYECTABLE 10 mg
Cada ampolla contiene:
Vinoirelbine (como ditartrato) 10,0 mg
Cloruro de Sodio, agua para inyectables c.s.
VINARINE INYECTABLE 50 mg
Cada ampolla contiene:
Vinoirelbine (como ditartrato)..... 50,0 mg
Excipientes: Cloruro de sodio..... c.s.
Agua para inyectables c.s.
ATC L01CA04

INDICACIONES

VINARINE INYECTABLE está indicado como único agente o en combinación con Cisplatino para el tratamiento de primera línea de pacientes ambulatorios con cáncer avanzado de pulmón de células no-pequeñas (CAPCNP). En pacientes con estadio IV de CAPCNP, VINARINE INYECTABLE está indicado como único agente o en combinación con Cisplatino. En estadio III de CAPCNP.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Vinoirelbine es un alcaloide de la vinca que interfiere con el ensamblaje microtubular. Los alcaloides de la vinca son compuestos de estructura similar formados por dos unidades de anillos múltiples, Vindolina y Catarantina. A diferencia de otros alcaloides de la vinca la unidad de Catarantina es el sitio de la modificación estructural para Vinoirelbine. La actividad antitumoral de Vinoirelbine se debería, en primer lugar, a la inhibición de la mitosis en la metafase a través de su interacción con la tubulina. Como otros alcaloides de la vinca, Vinoirelbine puede interferir también con:

- 1.-Metabolismo de aminoácidos, AMP cíclico y Glutión.
 - 2.-Actividad ATPasa de transporte calcio-dependiente de Calmodulina.
 - 3.-Respiración celular.
 - 4.-Biosíntesis de Ácidos Nucléicos y Lípidos.
- En tejidos intactos de embriones de ratón, Vinoirelbine, Vincristina y Vinblastina inhiben la formación de los microtúbulos mitóticos en la misma concentración (2 mM), induciendo un bloqueo de las células en metafase. La Vincristina produce despolimerización de los microtúbulos axonales a una concentración de 5 mM, pero la Vinblastina y el Vinoirelbine no tienen estos efectos sino hasta alcanzar concentraciones de 30 mM y 40 mM, respectivamente. Estos datos sugieren la actividad relativa de Vinoirelbine para los microtúbulos mitóticos.

Farmacocinética: Luego de una administración intravenosa, la concentración de Vinoirelbine en plasma decae en forma trifásica. La disminución inicial rápida representa la distribución de la droga en compartimentos periféricos, seguida por metabolismo y excreción de la droga en las fases subsiguientes. La fase terminal se

prolonga debido a un reflujo relativamente lento de Vinoirelbine de los compartimentos periféricos. La vida media de la fase terminal promedia 27,7 a 43,6 horas, y el clearance plasmático alcanza los 0,97 a 1,26 l/h/kg. El volumen de distribución en el estado estacionario varía entre 25,4 y 40,1 l/kg.

Vinoirelbine ha demostrado una alta unión a plaquetas y linfocitos humanos. La fracción libre es de aproximadamente 0,11 en un pool de plasma humano, en un rango de concentraciones de 234 a 1169 ng/ml. La unión a los constituyentes del plasma en pacientes con cáncer varía entre 79,6% y 91,2%. La unión de Vinoirelbine no se alteró por la presencia de Cisplatino, 5-Fluorouracilo o Doxorubicina.

Vinoirelbine sufre eliminación hepática en humanos, con grandes cantidades de droga recuperadas en heces luego de una administración intravenosa en humanos. Desacetilvinoirelbine, un metabolito, ha demostrado actividad antitumoral. Este metabolito ha sido detectado pero no cuantificado en plasma humano. Los efectos de la disfunción renal o hepática en la disponibilidad de Vinoirelbine no se han determinado, pero de acuerdo a la experiencia con otros alcaloides de la vinca anticancerígenos, se recomienda ajustar la dosis en pacientes con la función hepática dañada.

Un 10,9% \pm 0,7% de una dosis intravenosa de 30 mg/m² se excretó inalterado en orina. La farmacocinética de Vinoirelbine no se ve influenciada por la administración concurrente de Cisplatino.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial de VINARINE INYECTABLE es de 30 mg/m² administrados semanalmente. El método recomendado de administración es una inyección intravenosa de 6 a 10 minutos. No se requieren ajustes en la dosificación en casos de insuficiencia renal. Si se desarrolla moderada o severa, debe discontinuarse la administración de Vinoirelbine. La dosificación debe ser ajustada de acuerdo con la toxicidad hematológica o la insuficiencia hepática.

Modificaciones en la dosis por toxicidad hematológica: El recuento de granulocitos debe ser ≤ 100 células/mm³ antes de la administración de VINARINE. Los ajustes en la dosis deben estar basados en el recuento de granulocitos obtenido en el día de tratamiento de acuerdo con la siguiente tabla:

Ajustes en las dosis basados en el recuento de granulocitos

Modificaciones en las dosis por insuficiencia hepática:

Este medicamento debe ser administrado con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes que hayan desarrollado hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con Vinoirelbine, la dosis debe ser

Granulocitos (células/mm ³) en días de tratamiento	Dosis de Vinoirelbine (mg/m ²)
≥ 1500	30
1000 a 1499	15
< 1000	No administrar. Repetir el recuento de granulocitos en 1 semana. Si 3 dosis semanales consecutivas se man tienen debido a que el recuento de granulocitos es <1000 células/mm ³ , discontinuar Vinoirelbine.

ajustada para un total de Bilirrubina de acuerdo con la siguiente tabla:

Modificaciones en las dosis basadas en la Bilirrubina total

Modificaciones en las dosis por insuficiencia hepática y toxicidad hematológica: En pacientes con toxicidad hematológica e insuficiencia hepática, deben administrarse las dosis más bajas, determinadas en las tablas anteriores.

Precauciones en la administración: Vinoirelbine debe ser administrado por vía intravenosa. Es

Total de Bilirrubina (mg/dl)	Dosis de Vinarine Iny. (mg/m ²)
$\leq 2,0$	30
2,1 a 3,0	15
$> 3,0$	7,5

de suma importancia que la aguja o catéter esté adecuadamente posicionado antes de inyectar Vinoirelbine. Una fuga en el tejido circundante durante la administración intravenosa de Vinoirelbine puede causar una irritación considerable, necrosis de tejido local y/o tromboflebitis. Si se produce una extravasación, la inyección debe ser inmediatamente discontinuada y cualquier porción sobrante de la dosis debe ser introducida en otra vena.

Al igual que con otros compuestos tóxicos, debe tenerse cuidado en el manejo y preparación de la solución de Vinoirelbine. En caso de que se produzca contacto accidental pueden producirse reacciones dermatológicas. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de Vinoirelbine entra en contacto con la piel o mucosas, lavar inmediatamente con agua y jabón.

Se ha reportado irritación severa de los ojos debida al contacto accidental con otros alcaloides de la vinca. Si esto sucede con Vinoirelbine los ojos deben ser lavados, inmediatamente, con agua en forma vigorosa. Los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas y decoloración antes de la administración.

Si se evidencia la presencia de partículas no debe administrarse VINARINE INYECTABLE.

CONTRAINDICACIONES

La administración de Vinoirelbine está contraindicada en pacientes con un recuento de granulocitos (previo al tratamiento de <1000 células/mm³ ver sección ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS

VINARINE INYECTABLE debe ser administrado en dosis cuidadosamente ajustadas, bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterápicos.

Los pacientes tratados con Vinoirelbine deben ser frecuentemente monitoreados por mielosupresión, durante y después de la terapia. La granulocitopenia es limitante de la dosis. El valor más bajo de granulocitos ocurre entre los 7 y 10 días posteriores a la administración de la dosis, con una recuperación del recuento entre los 7 y 14 días siguientes.

Deben realizarse recuentos sanguíneos completos con diferenciales y los resultados deben revisarse antes de la administración de cada dosis de VINARINE INYECTABLE; no debe administrarse a pacientes con un recuento de granulocitos de < 1000 células/mm³.

Los pacientes que desarrollen granulocitopenia severa deben ser monitoreados cuidadosamente por la evidencia de una infección y/o fiebre.

Embarazo: Embarazo Categoría D. Vinoirelbine puede causar daño fetal si es administrado a embarazadas. Se ha observado que una dosis única de Vinoirelbine fue embrio y/o fetotóxica en ratones y conejos a dosis de 9 mg/m² y 5,5 mg/m² respectivamente.

A dosis no tóxicas para la madre, el peso del feto disminuyó y la osificación se retardó. No se realizaron estudios sobre embarazadas.

Si Vinoirelbine es usado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, debe ser advertida del potencial daño para el feto. Las mujeres con probabilidades de quedar embarazadas deben ser aconsejadas de evitar el embarazo durante la terapia con Vinoirelbine.



PRECAUCIONES

General: La mayoría de los efectos adversos relacionados con la droga son reversibles. Si se producen efectos adversos severos debe reducirse la dosis o discontinuarse la administración de Vinorelbine y tomar las medidas correctivas apropiadas. La reinstauración de la terapia debe llevarse a cabo con cuidado y alerta por la posibilidad de toxicidad recurrente.

El Vinorelbine debe ser usado con extremo cuidado en pacientes en los cuales la reserva de la médula ósea puede haberse comprometido por irradiación previa o quimioterapia o en aquellos pacientes en los cuales sus médulas se estén recuperando de los efectos de la quimioterapia.

Debe tenerse cuidado, a fin de evitar el contacto de los ojos con las concentraciones de Vinorelbine. Se han reportado irritaciones severas de los ojos ocasionadas por exposiciones accidentales con otros alcaloides de la vinca. Si se produce contacto con los ojos, deben lavarse inmediatamente con agua.

Pruebas de laboratorio: Dado que la toxicidad clínica limitante de la dosis es el resultado de la depresión de los glóbulos blancos, es imperativo que se realice un recuento completo con diferenciales antes de cada dosis de Vinorelbine.

Hepáticas: No hay evidencias de que la toxicidad de Vinorelbine aumente en pacientes con enzimas hepáticas elevadas. No hay datos disponibles para pacientes con colestasis basal severa, pero el hígado juega un rol importante en el metabolismo de Vinorelbine. Debido a que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática severa es limitada, debe tenerse cuidado cuando se administra Vinorelbine a pacientes con daño hepático severo.

Interacción con otras drogas: Se han reportado reacciones pulmonares agudas con Vinorelbine y otros alcaloides de la vinca usados en conjunción con Mitomicina. Aunque la farmacocinética de Vinorelbine no es influenciada por la administración concurrente con Cisplatino, la incidencia de granulocitopenia con Vinorelbine usado en combinación con Cisplatino es significativamente mayor que usado como único agente.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño de la Fertilidad: No ha sido estudiado el potencial carcinogénico de Vinorelbine.

Vinorelbine ha demostrado afectar el número de cromosomas y posiblemente la estructura in vivo. No fue mutagénico en las pruebas de Ames y dio resultados no concluyentes en el ensayo sobre el locus TK en linfoma de ratón. La significancia de éste u otros resultados de pruebas de corto término es desconocida para el riesgo humano. Vinorelbine no afectó la fertilidad en una magnitud estadísticamente significativa cuando se administró a ratas. Sin embargo, la administración bisemanal durante 13 o 26 semanas en ratas de 2,1 y 7,2 mg/m² resultó en una disminución de la espermatogénesis y de la secreción de próstata y vesícula seminal.

Embarazo: Embarazo Categoría D. Ver sección ADVERTENCIAS.

Lactancia: Se desconoce si la droga es excretada en la leche humana. Debido a que varias drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de las serias reacciones adversas en lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia en mujeres que estén recibiendo la terapia.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de Vinorelbine en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias en cuanto a la efectividad o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no muestran diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los más jóvenes, pero no debe ser desconsiderada la gran sensibilidad de algunos individuos mayores.

Si usted está tomando algún medicamento, está embarazada, o amamantando, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

La granulocitopenia es la toxicidad más limitante de la dosis. Son necesarios ajustes en la dosis por toxicidad hematológica e insuficiencia hepática.

Hematológicas: La granulocitopenia es la mayor limitante de la dosis, generalmente es reversible y no acumulativa. El nivel más bajo de granulocitos usualmente se dio durante los siguientes 7 a 14 días. La granulocitopenia resultó en hospitalización por fiebre y/o sepsis en el 8% de los pacientes.

Muerte por sepsis ocurrió en aproximadamente el 1% de los pacientes.

Factores de crecimiento hematológico profiláctico no se han utilizado rutinariamente con Vinorelbine. Si es médicamente necesario, pueden administrarse factores de crecimiento, a las dosis recomendadas, no más tarde de las 24 horas siguientes a la administración de quimioterapia citotóxica. Los factores de crecimiento no deben administrarse durante las 24 horas antes de la quimioterapia.

Se observó anemia de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes, aunque se administraron elementos sanguíneos al 18% de los pacientes que recibieron Vinorelbine. Se reportó grado 3 ó 4 de trombocitopenia en el 1% de los pacientes.

Neurológicas: Neuropatía periférica leve a moderada manifestada por parestesia e hipestesia, fue la toxicidad neurológica más frecuentemente reportada. Pérdida de los reflejos de los tendones profundos ocurrió en menos del 5% de los pacientes. El desarrollo de neuropatía periférica severa fue infrecuente (1%) y generalmente reversible.

Dermatológicas: Se reportó alopecia en el 12% de los pacientes y usualmente fue leve.

Como otros alcaloides de la vinca el Vinorelbine es un vesicante moderado. Reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema y dolor y decoloración de las venas ocurrió en aproximadamente 1/3 de los pacientes.

Gastrointestinales: Náuseas severas a moderadas ocurrieron en el 34% de los pacientes tratados con Vinorelbine, náuseas severas fueron infrecuentes (< 2%). La administración profiláctica de antieméticos no fue de rutina en pacientes con Vinorelbine como único agente. Debido a la baja incidencia de náusea severa y vómitos con Vinorelbine como único agente, el uso de antagonistas de la serotonina generalmente no es necesario. Ocurrió constipación en el 29% de los pacientes con íleo paralítico en el 1%. Vómitos, diarrea, anorexia y gastroenteritis usualmente fueron leves a moderadas, y cada uno ocurrió en menos del 20% de los pacientes.

Hepáticas: Elevaciones pasajeras de las enzimas hepáticas fueron reportadas sin síntomas clínicos.

Cardiovasculares: Se reportó dolor en el pecho en el 5% de los pacientes. La mayoría de los reportes por dolor de pecho se dieron en pacientes que tuvieron historia de enfermedad cardiovascular o tumor en el pecho.

Hubo raros reportes de infarto de miocardio.

Pulmonares: Se reportó respiración corta en el 3% de los pacientes; fue severa en el 2%.

Cambios pulmonares intersticiales fueron observados en unos pocos pacientes.

Otras: Fatiga ocurrió en el 27% de los pacientes. Usualmente fue moderada a severa.

Otras toxicidades han sido reportadas en menos del 5% de los pacientes, incluyendo dolor de mandíbula, mialgia, artralgia y rash.

SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto para las sobredosis producidas por Vinorelbine.

Las complicaciones primarias de sobredosis podrían consistir en supresión de la médula ósea y neurotoxicidad periférica. Si se produce una sobredosis deben instituirse medidas de soporte generales junto con transfusiones sanguíneas apropiadas y antibióticos, según criterio médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Información para pacientes: Los pacientes deben ser informados de que las mayores toxicidades agudas del Vinorelbine están relacionadas con la médula ósea, específicamente granulocitopenia con aumento de la susceptibilidad a la infección. Deben ser aconsejados de reportar fiebres o resfríos inmediatamente. Las mujeres con probabilidad de quedar embarazadas deben ser aconsejadas de evitar el embarazo durante el tratamiento.

CONSERVACIÓN

Entre 2°C y 8°C en refrigerador, al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

VINARINE INYECTABLE 10 mg/ml y 50 mg/5 ml, envases conteniendo 1 frasco ampolla.

"...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual, no se lo recomienda a otras personas..."

"...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de última revisión: Septiembre de 2008.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 41.207.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

www.lkmsa.com
Dir. Téc.: Mario Mataspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/1510,
San Justo, Pcia. de Bs. As.

MEDICAMENTO: Mántengase fuera del alcance de los niños.