



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

VINORELBINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de la vinca y análogos.

Código ATC: L01CA04

3.1. Farmacodinamia

La vinorelbina es un fármaco antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca. Vinorelbina inhibe la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a los microtúbulos mitóticos; afectando sólo los microtúbulos axonales a alta concentración. La inducción sobre la espiralización de la tubulina es inferior que el producido por la vincristina. Vinorelbina bloquea la mitosis en G2-M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

3.2. Farmacocinética

Absorción:

Tras la administración oral, vinorelbina se absorbe rápidamente y se alcanza la T_{máx} entre 1,5 y 3 h con una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 130 ng/mL después de una dosis de 80 mg/m².

La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 40% y la ingestión simultánea de comida no modifica la absorción de vinorelbina.

Una dosis de 60 y 80 mg/m² de vinorelbina oral produce una biodisponibilidad en sangre comparable a la obtenida con 25 y 30 mg/m² de la forma IV, respectivamente.

La variabilidad interindividual de la biodisponibilidad es similar después de la administración por vía IV u oral.

Distribución:

El volumen de distribución a nivel estable fue amplio, de 21,2 L/kg (límites: 7,5 – 39,7 L/kg), e indicó una distribución tisular extensa.

La unión a proteínas plasmáticas es débil (13,5%), sin embargo vinorelbina se une fuertemente a las células sanguíneas, especialmente a las plaquetas (78%).

Existe una captación significativa de vinorelbina en el pulmón con una concentración hasta 300 veces más alta que en suero. No se ha detectado vinorelbina en el sistema nervioso central.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biotransformación:

El aclaramiento en sangre fue elevado, se aproximó al riego hepático, y fue de 0,72 L/h/kg (límites: 0,32 – 1,26 L/h/kg). La vinorelbina se metaboliza mayoritariamente a través de la isoforma CYP 3A4 del citocromo P450. Se han identificado todos los metabolitos y solamente es activo el 4-O-deactilvinorelbina, que es el metabolito mayoritario en sangre. No se observaron sulfa o glucuronoconjugados.

Eliminación:

La vida media terminal fue de 38 horas. La eliminación renal es baja (< del 20% de la dosis) y mayoritariamente es el compuesto original. La ruta de eliminación predominante de los dos metabolitos y de vinorelbina inalterada, que es el compuesto recuperado principal, es la eliminación biliar.

Linealidad:

Existe un aumento proporcional entre el nivel de exposición sanguínea y la dosis.

Relación farmacodinámica/farmacocinética:

Se ha demostrado una estrecha relación entre el nivel de exposición sanguíneo y el descenso de los leucocitos y de los polimorfonucleares.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y potencial carcinogénico.

Se asume que vinorelbina puede causar efectos mutagénicos (inducción de aneuploidía y poliploidía) en el hombre.

En estudios de reproducción en animales, vinorelbina fue letal para embriones y fetos, y fue también teratogénico.

Se observó la ausencia de efectos hemodinámicos en perros que recibieron vinorelbina a la dosis máxima tolerada; sólo se presentaron alteraciones menores no significativas en la repolarización, al igual que con otros alcaloides de la vinca ensayados. No se observó ningún efecto en el sistema cardiovascular en primates que recibieron dosis repetidas de vinorelbina durante 39 semanas.

4. INDICACIONES

Tratamiento de cáncer avanzado de mama.

Tratamiento de cáncer broncopulmonar de células no pequeñas.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos: 30 mg/m² a la semana, por infusión intravenosa por 10 a 30 minutos.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Sólo para perfusión intravenosa.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

Vinorelbina debe ser administrada en cooperación con un médico con amplia experiencia en terapia con citostáticos. El uso de la vía intratecal está contraindicado.

Vinorelbina puede administrarse como bolo lento (5-10 minutos) después de diluirse en 20-50 mL de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/mL (5%), o mediante perfusión corta (20-30 minutos) después de diluirse en 125 mL de solución de cloruro sódico normal o de glucosa 50 mg/mL (5%). La administración debe ir seguida siempre por una perfusión de solución de cloruro sódico normal para lavar la vena.

Vinorelbina en cápsulas blandas es una alternativa al tratamiento inyectable, siempre y cuando la administración intravenosa presente problemas psicológicos o prácticos.

Basándose en estudios farmacocinéticos, se ha demostrado que la dosis oral de 60 mg/m² corresponde a 25 mg/m² y que 80 mg/m² corresponde a 30 mg/m² de la forma intravenosa.

En Cáncer de pulmón no microcítico: Como agente único la dosis normal es 25-30 mg/m², administrada una vez por semana. En poliquimioterapia, los regímenes de programación son función del protocolo. Puede usarse la dosis normal (25-30 mg/m²), pero la frecuencia puede reducirse a, por ejemplo, el día 1 y 5 cada tercera semana o el día 1 y 8 cada tercera semana de acuerdo con el régimen.

En Cáncer de mama avanzado o metastásico: La dosis normal es 25-30 mg/m², administrada una vez por semana. La dosis máxima tolerada por administración: 35,4 mg/m² del área de la superficie corporal.

Niños y adolescentes

Sólo para uso en adultos, no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

Insuficiencia hepática

Para pacientes con la función hepática gravemente reducida se recomienda precaución y una monitorización cuidadosa de los parámetros hematológicos. Puede que haya que reducir la dosis.

Insuficiencia renal

En pacientes con la función renal reducida, no se amerita el ajuste de la dosis.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)





- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia.

Frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia febril, sepsis neutropénica con potencial desenlace fatal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Estreñimiento, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, esofagitis, anorexia,

Raras: Pancreatitis, ilio paralítico.

Trastornos hepato biliares

Muy frecuentes: Valores alterados de las enzimas hepáticas (bilirrubina total, fosfatasa alcalina, alanino-amino-transferasa y aspartato-amino-transferasa)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hiponatremia grave.

Muy raras: Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD)

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Creatinina incrementada

Trastornos cardiovasculares

Raras: Enfermedad cardiaca isquémica como angina de pecho, cambios en el electrocardiograma, infarto de miocardio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Pérdida de los reflejos tendinosos

Frecuentes: Parestesia con síntomas sensoriales y motores.

Raras: Debilidad de miembros inferiores, ilio paralítico

Muy raras: Síndrome de Guillan-Barré





Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, broncoespasmo.

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia.

Raras: Dolor en mandíbula.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia.

Frecuentes: Reacciones de piel.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones alérgicas (reacciones de la piel, reacciones respiratorias).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, fiebre, dolor en diferentes localizaciones, astenia. Eritema, dolor, decoloración y flebitis en el lugar de inyección.

Raras: Necrosis en el lugar de la inyección.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Incremento de bilirrubina total, fosfatasa alcalina, AST y ALT.

Frecuentes: Aumento de creatinina.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Vinorelbina no debe mezclarse con soluciones alcalinas por riesgo de precipitación.

El CYP3A4 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo de vinorelbina, y la combinación con un fármaco que la induce (como fenitoina, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) o la inhibe (como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona), puede afectar la concentración de vinorelbina.

Vinorelbina es un sustrato para la P-glicoproteína y el tratamiento concurrente con otros fármacos que inhiben (p.e., ritonavir, claritromicina, ciclosporina, verapamilo, quinidina) o inducen (fenitoina, fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, *Hypericum perforatum*) la misma proteína de transporte pueden afectar a la concentración de vinorelbina.

Se ha descrito una incidencia mayor de granulocitopenia en pacientes que reciben terapia de combinación con vinorelbina y cisplatino que aquellos que reciben sólo vinorelbina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La administración concomitante de alcaloides de la vinca y mitomicina C puede incrementar el riesgo de broncoespasmo.

La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y a la quimioterapia anticancerígena requiere, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de la monitorización del INR (International Normalised Ratio).

La vacuna de la fiebre amarilla está contraindicada durante la terapia con vinorelbina, debido al riesgo potencial de enfermedad vacunal sistémica fatal.

No se recomienda el uso concomitante de vinorelbina con fenitoína por riesgo de exacerbación de las convulsiones resultante del descenso de la absorción gastrointestinal de fenitoína, o riesgo de aumento de la toxicidad o de reducción de la eficacia de la vinorelbina debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.

El uso concomitante con itraconazol no se recomienda debido al potencial aumento de neurotoxicidad.

El uso concomitante con Ciclosporina, Tacrolimus puede producir una excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación, por lo que debe tenerse en consideración.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Estrictamente para uso intravenoso únicamente.

Este producto no debe mezclarse con otros agentes citostáticos.

Por riesgo de precipitación, este producto no debe diluirse en soluciones alcalinas. Durante el tratamiento debe realizarse una monitorización hematológica estrecha (determinación de los niveles de hemoglobina y número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas antes de cada nueva perfusión), ya que la inhibición de sistema hematopoyético es el principal riesgo durante el tratamiento con vinorelbina.

El recuento de neutrófilos debe ser igual o superior a 2.000 mm³; en caso contrario, se suspenderá la administración de dicho producto hasta tanto no se alcancen dichos valores.

La neutropenia, que no es acumulativa y tiene su nadir entre el día 7 y 14 después de la administración, y es rápidamente reversible en 5-7 días, es la reacción adversa dosis limitante principal. Si el número de neutrófilos está por debajo de 1.500/mm³ y/o el recuento de plaquetas está por debajo de 75.000/mm³, el tratamiento debe ser pospuesto hasta la recuperación.

Durante el tratamiento con este producto, debe realizarse determinación de las enzimas hepáticas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Por el posible efecto neurotóxico, que se manifiesta por neuropatía autonómica, desde la constipación hasta íleo paralítico, el médico debe estar alerta de cualquier signo o síntoma prodrómico de alteración gastrointestinal.

Si el paciente presenta signos o síntomas que sugieren infección, debe llevarse a cabo un examen inmediato.

Se aconseja especial precaución en pacientes con historia de cardiopatía isquémica, en pacientes con disfunción hepática.

La relevancia clínica de la disminución de la capacidad de eliminación del fármaco por parte del hígado no ha sido caracterizada. Por lo tanto, no puede proporcionarse una dosis exacta recomendada. Sin embargo, en el estudio farmacocinético la mayor dosis administrada a pacientes con insuficiencia hepática grave fue 20 mg/m² (ver sección 5.3). Para pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda precaución y se requiere una cuidadosa monitorización de los parámetros hematológicos. También puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Vinorelbina no debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.

Vinorelbina no debe entrar en contacto con los ojos; existe un riesgo de irritación grave e incluso ulceración corneal si el fármaco se pulveriza bajo presión. Si esto ocurriera, aclarar inmediatamente el ojo con solución de cloruro sódico normal y contactar con un oftalmólogo.

No es recomendable su uso en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Para evitar el riesgo de broncoespasmo - especialmente en terapia de combinación con mitomicina C, puede considerarse una profilaxis adecuada. Los pacientes ambulatorios deben ser informados que, en caso de disnea, tiene que informar a un médico.

8.2. Embarazo

En estudios de reproducción con animales, Vinorelbina fue letal para embriones y fetos, y fue también teratogénico. Por tanto, Vinorelbina está contraindicada durante el embarazo. Si el embarazo tiene lugar durante el tratamiento, debe ofrecerse asesoramiento genético.

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si Vinorelbina pasa a la leche materna.

La lactancia debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Vinorelbina.





En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a vinorelbina, a otros alcaloides de la vinca o a alguno de los excipientes.
- Recuento de neutrófilos $< 2000/\text{mm}^3$ o infección grave, actual o reciente (en periodo de 2 semanas).
- Insuficiencia hepática severa.
- Enfermedad que afecte de manera significativa la absorción gastrointestinal.
- Antecedentes de resección quirúrgica significativa del estómago o del intestino delgado.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes que requieren oxigenoterapia crónica.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis por vinorelbina puede producir depresión grave de la médula ósea con fiebre e infección, también se ha descrito parálisis del íleo.

10.2. Tratamiento

No existe un antídoto específico para la vinorelbina administrada por vía intravenosa.

Se recomienda el tratamiento sintomático con:

- Control continuo de los signos vitales y monitorización cuidadosa del paciente.
- Control diario del recuento sanguíneo para observar la necesidad de transfusiones de sangre, de factores de crecimiento y para detectar la necesidad del cuidado intensivo y para minimizar el riesgo de infecciones.
- Medidas para la prevención o para la terapia de íleo paralítico.
- Control del sistema circulatorio y de la función hepática.
- Terapia con antibióticos de amplio espectro en caso de complicaciones debido a infecciones.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETAS:

USO HOSPITALARIO

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se debe diluir con soluciones alcalinas debido al riesgo de precipitación.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

Proteger de la luz hasta su uso.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

