



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

VINBLASTINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos. Alcaloides de la vinca.

Código ATC: L01C.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Aunque el mecanismo de acción no se ha establecido definitivamente, la vinblastina parece poseer un efecto citotóxico debido a su unión o cristalización con las proteínas microtubulares críticas del huso mitótico, previniendo de esta forma su propia polimerización y originando la detención de la metafase.

Su acción es más pronunciada sobre las células que se dividen rápidamente que sobre las células normales.

En concentraciones elevadas, la vinblastina posee efectos complejos sobre el ácido nucleico y la síntesis proteica, interfiere con el metabolismo de los aminoácidos mediante bloqueo de la utilización celular del ácido glutámico lo que inhibe la síntesis de purina, el ciclo del ácido cítrico y la formación de urea y también ejerce alguna actividad inmunosupresora.

Efectos farmacodinámicos:

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, cuanto más alta sea la dosis de sulfato de vinblastina, más intensa y más prolongada será la leucopenia. El hecho de que la cifra de leucocitos se normalice después de la leucopenia inducida por el medicamento indica que la leucopoyesis no está deprimida de forma permanente. Por lo general, la cifra de leucocitos se normaliza después de la desaparición casi total de los mismos de la sangre periférica.

Después del tratamiento con sulfato de vinblastina, la cifra de leucocitos puede alcanzar los valores más bajos entre los 5 a 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 generalmente la vinblastina no disminuye significativamente el recuento de trombocitos, los pacientes cuya médula ósea ha sido recientemente deteriorada por un tratamiento previo con radiación o con otros medicamentos oncológicos pueden presentar trombocitopenia (menos de 200.000 plaquetas / mm³).





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>

Cuando el paciente no ha recibido tratamiento con otros quimioterápicos o radiación, rara vez se observa una trombocitopenia por debajo de 200.000/ mm³, aún 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. Sin embargo, los pacientes con enfermedades malignas pueden presentar anemia, aunque no estén recibiendo ningún tratamiento.

Eficacia clínica

El sulfato de vinblastina es eficaz como agente único, pero su efecto terapéutico se incrementa cuando se emplea en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Estos principios han sido aplicados, por ejemplo, en la quimioterapia de la enfermedad de Hodgkin y de cáncer testicular avanzado.

Vinblastina como agente único ha demostrado ser uno de los fármacos más eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. La enfermedad de Hodgkin avanzada también ha sido tratada con éxito con varios regímenes de politerapia que incluyen vinblastina. Los pacientes que experimentaron recidiva después de haber sido tratados con el régimen de MOPP (clorhidrato de mecloretamina o mostaza nitrogenada, sulfato de vincristina, prednisona y procarbazona), también han respondido a la farmacoterapia combinada que incluye vinblastina. Un tratamiento alternativo para los pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada que no han sido tratados anteriormente consiste en la administración de ciclofosfamida en lugar de mostaza nitrogenada y de sulfato de vinblastina en lugar de sulfato de vincristina.

Los cánceres testiculares avanzados de células germinales (carcinoma embrionario, teratocarcinoma y coriocarcinoma) son sensibles a vinblastina por sí sola, pero se obtienen mejores resultados clínicos cuando se administra conjuntamente con otros antineoplásicos. El efecto de la bleomicina aumenta considerablemente cuando vinblastina es administrada seis a ocho horas antes de administrar bleomicina, este régimen permite detener un mayor número de células durante la metafase, etapa del ciclo celular en la que la bleomicina es activa.

3.2. Farmacocinética

El sulfato de vinblastina se absorbe de forma impredecible por el tracto gastrointestinal.

Distribución:

Tras la administración intravenosa, el fármaco es rápidamente aclarado de la sangre y distribuido a los tejidos corporales.

Estudios farmacocinéticos en pacientes con cáncer han mostrado un patrón con descenso sérico trifásico tras la inyección intravenosa rápida. Las vidas medias inicial, intermedia y terminal son de 3,7 minutos; 1,6 horas y 24,8 horas, respectivamente. El volumen del compartimento central es un 70% del peso corporal, lo que probablemente





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>

refleja una fijación tisular muy rápida a los elementos formes de la sangre. Presenta una extensa unión tisular que es reversible. En el organismo se hallan reservas bajas a las 48 y 72 horas después de su inyección.

En ratas, las concentraciones más altas de radioactividad se encontraron en los pulmones, hígado, bazo y riñones dos horas después de la inyección.

La vinblastina atraviesa escasamente la barrera hemato-encefálica y no aparece en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones terapéuticas.

Biotransformación:

Vinblastina se metaboliza ampliamente, primero en el hígado, a desacetil Vinblastina, que es más activa que el compuesto de origen, en base al peso.

Eliminación:

Debido a que la principal vía de excreción es a través del sistema biliar, la toxicidad del medicamento puede aumentar en presencia de insuficiencia excretora hepática. En pacientes cancerosos, después de inyectar vinblastina tritiada, se halló en las heces un 10% de la radioactividad y en la orina un 14%.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios efectuados en animales sugieren que pueden presentarse efectos teratogénicos. También han mostrado la interrupción de la metafase y cambios degenerativos en las células germinales. El sulfato de vinblastina ha producido un aumento en la formación de micronúcleos en células de médula ósea de ratones; sin embargo, como el sulfato de vinblastina inhibe la formación de células fusiformes durante la mitosis, no puede deducirse que sea evidencia de mutagenicidad.

En la actualidad y desde el comienzo de su uso clínico a finales de la década de 1950, no existe evidencia que indique que el sulfato de vinblastina ha sido carcinogénico en seres humanos.

4. INDICACIONES

1. Enfermedad de Hodgkin
2. Linfoma linfocítico
3. Linfoma histiocítico
4. Micosis fungoides
5. Carcinoma testicular avanzado
6. Sarcoma de Kaposi
7. Enfermedad de Letter- Siwe (Histiocitosis X)





5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis recomendada

Niños:

Dosis inicial: 2.5 mg/m² de superficie corporal/ día IV, cada semana, incrementando semanalmente 1.25mg/m² de superficie corporal, hasta un máximo de 7.5 mg/m² de superficie corporal por semana.

Adultos:

Dosis inicial: 3.7 mg/m² de superficie corporal/día IV, cada semana, incrementando 1.8 a 1.9 mg/m² hasta un máximo de dosis semanal de 18.5 mg/m² de superficie corporal.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

La Vinblastina se puede inyectar en la venoclisis o directamente en una vena. La inyección directa en una vena es muy apropiada para el tratamiento de pacientes ambulatorios. La inyección debe administrarse en aproximadamente un minuto. La administración de la dosis total no debe hacerse durante periodos prolongados (los habituales, superiores a 30 – 60 minutos o más), ya que esto a menudo produce irritación de la vena y aumenta las probabilidades de extravasación.

Es importante seguir algunas reglas para evitar la extravasación y la consecuente aparición de reacciones adversas locales, las mismas serían:

- 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.
- Se sugiere llenar y vaciar varias veces la jeringa y la aguja con sangre venosa antes de extraer la aguja.
- La dosis no se debe diluir en volúmenes grandes de diluyente, superiores a 100 –250 mL, ya que esto a menudo produce una irritación de la vena y aumenta las posibilidades de extravasación.
- Debido a la mayor posibilidad de trombosis, no es aconsejable inyectar la 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 varices.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

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





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>

- 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)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy Frecuentes: Leucopenia (granulocitopenia)

Frecuentes: Anemia y trombocitopenia (mielosupresión)

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Náuseas y vómitos

Frecuentes: Estreñimiento, estomatitis, diarrea, anorexia, dolor abdominal, hemorragia rectal, enterocolitis hemorrágica, hemorragia de úlcera péptica antigua.

Trastornos endocrinos

Raras: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Hipertensión, infarto de miocardio y accidentes vasculares cerebrales, fenómeno de Raynaud.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Disestesias y parestesias digitales, neuritis periférica, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, cefalea, convulsiones.

Raras: Depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Faringitis, broncoespasmo y disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad, reacción local.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Dificultad respiratoria y broncoespasmo.

Raras: Reacciones alérgicas, tales como anafilaxia, erupción cutánea y edema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Malestar, dolor óseo, debilidad, mareos, dolor en la zona del tumor, dolor mandibular.





Poco frecuentes: Vesículas cutáneas, hipertensión, fenómeno de Raynaud cuando se combina vinblastina con bleomicina y cisplatino para el cáncer testicular.

Raras: Celulitis y flebitis y en ciertos casos esfacelación por extravasación durante la administración.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con la administración oral o intravenosa de fenitoína y vinblastina, disminuyeron los niveles plasmáticos del anticonvulsivante y la actividad anticonvulsiva aumentó. El papel del sulfato de vinblastina en esta interacción no se ha determinado con certeza, existen dos teorías; puede ser debida a la disminución de la absorción de fenitoína a al aumento de la tasa de metabolismo y eliminación.

Se debe considerar la posibilidad de que cualquier otra droga, que inhiba el metabolismo a través de la isoenzima del citocromo P450 hepático, podría presentar interacciones cuando se administre de forma concomitante o simultánea con sulfato de vinblastina.

Con la administración conjunta de Vinblastina y Mitomicina C, se han descrito más frecuentemente casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto es para inyección intravenosa y debe ser administrado por personas experimentadas en su uso. La administración intratecal de la vinblastina produce parálisis ascendente y muerte.

En enfermedad del sistema nervioso, enfermedad hepática, pacientes pediátricos Control periódico de la función neurológica por su efecto neurotóxico acumulativo. Control periódico hematológico y de la función hepática y renal. Debe ajustarse la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática.

8.2. Embarazo

No se dispone de datos adecuados extraídos del uso de vinblastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado que produce toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el posible riesgo en los seres humanos.

Vinblastina no debe utilizarse en el embarazo a menos que sea claramente necesario. A las mujeres en estado de fertilidad potencial se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras reciben el medicamento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





8.3. Lactancia

No se sabe si la vinblastina se excreta en la leche humana.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en los niños lactantes, se deberá tomar la decisión de si se interrumpe la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

10. CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que presenten hipersensibilidad a vinblastina o a cualquiera de sus excipientes.
- Pacientes con leucopenia acentuada (menos de 3.000 leucocitos por mm)
- Pacientes que tienen granulocitopenia significativa, a menos que ésta sea consecuencia de la enfermedad que está siendo tratada.
- Infección bacteriana.
- Administración intratecal
- Administración concomitante con radioterapia y drogas neurotóxicas.

- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

11. SOBREDOSIS

11.1. Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis con Vinblastina se corresponden con un cuadro de reacciones adversas tras la administración del fármaco pero con una intensidad más severa.

El principal efecto de las dosis excesivas de vinblastina es la mielosupresión, la disminución de plaquetas y neutrófilos de la sangre y de sus precursores en la médula, puede representar una amenaza para la vida del paciente. Las sobredosis que ocurren durante infusiones prolongadas y en días consecutivos, pueden ser más tóxicas que la misma dosis total administrada mediante infusión intravenosa rápida.

Debido a que la principal vía de excreción puede ser el sistema biliar, la toxicidad debida a este medicamento puede incrementarse cuando hay insuficiencia hepática.

11.2. Tratamiento

No hay antídoto específico.

En el control de la sobredosis, es posible considerar la posibilidad de sobredosis de múltiples medicamentos, interacciones entre ellos, y una farmacocinética poco usual en el paciente.





El tratamiento de apoyo debe incluir:

- Proteger las vías respiratorias del paciente manteniendo la ventilación y perfusión.
- Controlar meticulosamente y mantener dentro de los límites aceptables los signos vitales, los gases sanguíneos y los electrolitos en suero.
- Prevención de las reacciones adversas que resultan del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Esto incluye restricción del líquido ingerido diariamente en relación con la excreción urinaria, además de cualquier pérdida imperceptible y, quizás, el uso de un diurético que actúe sobre la función del asa de Henle y del túbulo distal;
- Administración de un anticonvulsivante;
- Prevención y tratamiento de íleo paralítico;
- Monitorización del aparato cardiovascular del paciente; y
- Recuento sanguíneo diario para guía en requerimiento de transfusión y para la evaluación del riesgo de infección.

No se dispone de información acerca de la eficacia de la diálisis ni de la administración de colestiramina en el tratamiento de la sobredosis.

La absorción de soluciones de este producto por vía oral no ha sido estudiada. Si se ingiere Vinblastina, se deberá llevar a cabo el lavado gástrico, administrar carbón activado y un laxante. La administración de dosis repetidas de carbón activado a lo largo de cierto tiempo puede acelerar la eliminación del medicamento que se haya absorbido. Se deberán proteger las vías respiratorias del paciente cuando se utilice el vaciamiento gástrico o el carbón activado.

12. TEXTOS DE ESTUCHE Y ETIQUETAS.

USO HOSPITALARIO.

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS

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

No mezclar varios fármacos para evitar interacción química y permitir mejor tolerancia.

Evítese la extravasación local

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

