

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SULFATO DE VINBLASTINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable para Infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	10 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-044-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de marzo de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Sulfato de vinblastina	10,0 mg
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

La Vinblastina está indicada en el tratamiento de:

Tumores malignos que responden en forma frecuente:

Enfermedad de Hodgkin.

Linfoma linfocítico nodular y difuso pobre y bien diferenciado

Micosis fungoide

Carcinoma avanzado de testículo

Sarcoma de Kaposi

Histiocitosis X

Tumores malignos que responden en forma menos frecuente:

Coriocarcinoma resistente a otros esquemas terapéuticos

Cáncer de mama, resistente a otros agentes antitumorales.

**Contraindicaciones:**

Está contraindicada en pacientes con granulocitopenia severa. No debe administrarse en presencia de infecciones bacterianas. Dichas infecciones deben ser controladas previo a la administración de la Vinblastina.

Hipersensibilidad a la vinblastina.

**Precauciones:**

Es extremadamente importante verificar el correcto posicionamiento del acceso intravenoso antes de que el producto sea inyectado.

La infiltración de los tejidos perivasculares puede ocasionar una importante irritación.

Se trata de un agente antitumoral vesicante por lo que en caso de infiltración debe suspenderse su administración de inmediato. La inyección local de hialuronidasa y el calor moderado ayudan a dispersar la droga y minimizan el disconfort y la posibilidad de que se produzca una celulitis.

Pacientes caquéticos y con áreas ulceradas.

Pacientes con infiltración celular cancerosa de la médula ósea, ya que disminuye bruscamente el recuento de plaquetas y leucocitos.

Pacientes que tenido tratamiento previo con drogas citotóxicas o radioterapia.

Pacientes con isquemia cardiaca

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE ESTE PRODUCTO PUEDE PRODUCIR LA MUERTE. Las jeringas cargadas con esta droga deben llevar un rótulo que indique claramente que su uso es exclusivamente intravenoso.

Se han descrito casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo después administrar alcaloides de la vinca.

No es aconsejable el uso diario de pequeñas dosis durante periodos prolongados.

Debe realizarse un estudio hematológico previo al tratamiento con vinblastina y antes de comenzar cada ciclo.

Debido a la mayor probabilidad de trombosis, no es aconsejable inyectar una solución de vinblastina en una extremidad con trastornos en la circulación o que esté potencialmente afectada.

**Efectos indeseables:**

La toxicidad dosis limitante de la Vinblastina es la leucopenia. Es por lo tanto indispensable tener un hemograma previo al tratamiento. El nadir de la leucopenia se produce entre el 5º y el 10º día luego de la administración. La recuperación se observa por lo general entre el 7º y el 14º día. Se ha reportado luego de la administración de Vinblastina severo broncoespasmo, particularmente cuando la Vinblastina es administrada junto con Mitomicina C y requiere de un tratamiento agresivo particularmente cuando hay una disfunción pulmonar previa.

Aunque no son frecuentes, pueden aparecer sequedad de boca, fiebre, náuseas, vómitos y constipación. La alopecia es común. Pueden ocurrir parestesias, pérdida de los reflejos profundos, neuritis periférica. En ocasiones se ha reportado síndrome de Raynaud.

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Hipertensión arterial.

Infarto del miocardio.

Accidentes vasculares cerebrales.

Vesiculación bucal.

### **Posología y modo de administración:**

VINBLASTINA SULFATO se utiliza integrando un plan de tratamiento con otros agentes antineoplásicos. Para la mayoría de los pacientes adultos la dosis semanal debería estar entre 5.5 y 7.4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Nunca debe sobrepasarse la dosis de 18.5 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

El frasco ampolla con el producto liofilizado se reconstituye con 10 ml de cloruro de sodio al 0.9 % (suero fisiológico). El producto se disuelve rápidamente dando una solución clara y transparente conteniendo 1 mg/ml.

Forma de Administración: 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.

Posología para uso pediátrico:

Para la mayoría de los pacientes pediátricos, los protocolos de tratamiento incluyen dosis de 2,5-6 mg/m<sup>2</sup> (rango de 2,5 -12,5 mg/m<sup>2</sup>), Dosis máxima semanal de 12,5 mg/m<sup>2</sup>.

Las soluciones una vez preparadas son de uso inmediato por no contener preservos.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El tratamiento concomitante de los alcaloides de la vinca, incluyendo la vinblastina, con fenitoína, reduce las concentraciones plasmáticas del antiepiléptico en un 50%. Este efecto se inicia en las primeras 24 horas después de la vincristina y pueden durar hasta 10 días. Lo mismo ocurre en el caso de la fosfenitoína.

La vinblastina la retención celular del metotrexato inhibiendo la salida de este fármaco. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, el sinergismo de la vinblastina con el metotrexato no tiene, al parecer, ningún valor terapéutico.

La vinblastina, que interrumpe el ciclo celular en la metafase, puede aumentar la citotoxicidad de la bleomicina que es más efectiva en las fases M y G<sub>2</sub> del ciclo celular. Para que esta interacción sea aprovechable desde el punto de vista terapéutico, la vinblastina se debe administrar 6 a 12 horas antes que la bleomicina. Este tipo de interacción ha sido estudiada en el cáncer de pulmón y cáncer testicular.

La administración de los alcaloides de la vinca en combinación con la mitomicina ha estado asociada a un mayor riesgo de reacciones adversas de tipo pulmonar, en particular broncoespasmos y jadeos.

En el metabolismo de la vinblastina interviene activamente el sistema enzimático del citocromo P450 CYP3A4. Por lo tanto, todos los fármacos que inhiben este sistema EL TR pueden retrasar el metabolismo de la vinblastina con el correspondiente aumento de los niveles plasmáticos y de la neurotoxicidad. Así, la administración concomitante de nifedipina y vinblastina aumenta la semi-vida de eliminación de esta última en un 400% con lo que es de esperar un aumento de los efectos citotóxicos. Otros fármacos que afectan al CYP3A4 como los inhibidores de la proteasa retroviral, la carbamazepina, la claritromicina, la eritromicina, la fluoxetina, la fluvoxamina, la nefazodona y las rifamicinas también pueden afectar al metabolismo de la vinblastina. En particular, la administración concomitante de vincristina e itraconazol ha ocasionado serios efectos adversos neurotóxicos, y lo mismo podría ocurrir en el caso de la vinblastina. Por lo tanto, no se recomienda la administración de antimicóticos imidazólicos a pacientes bajo tratamiento con este fármaco.

Aunque la información disponible es limitada, la eritromicina parece bloquear la glicoproteína P, la proteína de membrana de las células tumorales que extrae la vinblastina de las células tumorales, siendo la responsable de uno de los mecanismos de resistencia multidroga, pero

también reduce el aclaramiento del fármaco, habiéndose comunicado serios efectos tóxicos. Por consiguiente, se recomienda evitar la administración concomitante de vinblastina y eritromicina.

El uso concomitante con la vinblastina de fármacos que producen inmunosupresión o que afectan la función de la médula ósea como los inmunosupresores u otros fármacos antineoplásicos, puede producir efectos aditivos. La eficacia de las vacunas se muestra reducida durante el tratamiento con vinblastina, siendo necesarias dosis mayores. Por otra parte, las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas debido a que podría potenciarse la replicación de los virus y/o las reacciones adversas a los mismos debido al bajo nivel inmunológico del paciente. Se recomienda esperar entre 3 meses y un año antes de vacunar a un paciente tratado con vinblastina, dependiendo de la enfermedad del paciente y del régimen de tratamiento seguido.

La vinblastina puede producir trombocitopenia, por lo que puede potenciar los efectos hemorrágicos de otros fármacos como los anticoagulantes, los antiagregantes plaquetarios, los anti-inflamatorios no esteroideos y los trombolíticos. Los salicilatos en grandes dosis (> 6 g/día) ocasionan hipoprotrombinemia, lo que supone un factor de riesgo adicional en los pacientes tratados con vinblastina.

Debido a que los fármacos antineoplásicos ejercen su efecto farmacológico sobre las células en rápido crecimiento, los fármacos que estimulan el crecimiento de las células madre hematopoyéticas como el filgastrim o el sargamostrin están contraindicados en las 24 horas anteriores a un tratamiento con el fármaco antineoplásico.

Debido a la lisis masiva de los tejidos tumorales, la vinblastina puede comprometer la eficacia de los fármacos uricosúricos, al aumentar los niveles plasmáticos de ácido úrico. En los pacientes tratados con probenecid o sulfipirazona pueden ser necesarios reajustes en las dosis para controlar la hiperuricemia. En los pacientes tratados con vinblastina, el alopurinol es el fármaco de elección para prevenir la nefropatía inducida por el ácido úrico.

La ciclosporina, la trifluoperazina, el tamoxifeno y el verapamil bloquean la glicoproteína P-gp que ocasiona la resistencia multidroga en las células tumorales. Sin embargo, las dosis de verapamil y trifluoperazina necesarias para bloquear este mecanismo in vivo son demasiado tóxicas. Igualmente, para conseguir la inhibición de la glicoproteína P se requieren dosis de ciclosporina mucho más elevadas que las que producen inmunosupresión.

Algunos fármacos antineoplásicos ocasionan una reducción de la absorción de la digoxina debido a las reacciones adversas en la mucosa gástrica. Estos efectos son importantes cuando la digoxina se administra en comprimidos, mientras que son insignificantes cuando la digoxina se administra en cápsulas o en forma líquida. Sin embargo, es una buena recomendación el monitorizar los niveles de digoxina durante un tratamiento antineoplásico.

Es incompatible con la furosemida.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se aconseja su utilización durante el embarazo.

La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con el oxaliplatino.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

No hay antídoto conocido para la Vinblastina. Como la ruta de excreción más importante de la Vinblastina es la vía biliar, si hay insuficiencia hepato-cítica la toxicidad se verá incrementada.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01CAO1

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Alcaloides de plantas y otros productos naturales. Alcaloides de la Vinca y análogos.

Los estudios en cultivos celulares indican que la Vinblastina interfiere con los pasos metabólicos de los aminoácidos, llevando al ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a urea. Los resultados de los estudios in vivo tienden a confirmar los estudios in vitro.

Sin embargo, la respuesta terapéutica no se explica sólo por los cambios citológicos. Otros estudios indican que la Vinblastina tiene efectos en la producción celular de energía necesaria para la mitosis e interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos. El mecanismo de acción de la Vinblastina se ha relacionado con la inhibición de la formación de los microtúbulos y del uso mitótico, lo que resulta en una detención en metafase de las células en división celular.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La vinblastina no se absorbe por el tracto gastrointestinal y se administra parenteralmente. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos, uniéndose en un 50% a las plaquetas, leucocitos y otras células sanguíneas. La capacidad de la vinblastina para unirse a las células de la sangre se debe al gran contenido en tubulinas de estas. La vinblastina tiene mayor volumen de distribución y una capacidad para fijarse a los tejidos que la Vincristina. Al igual que esta, la Vincristina no cruza la barrera hematoencefálica, y en caso de una inyección intratecal accidental no se aclara fácilmente del líquido cefalorraquídeo. La farmacocinética de la vinblastina sigue un modelo tricompartmental: la semivida  $a$  es de menos de 5 minutos, la  $b$  es de 50-155 minutos y la semivida de eliminación es de 23 a 85 horas.

La vinblastina experimenta un metabolismo hepático mediante el sistema enzimático CYP3A4, siendo eliminada a través de la bilis y de las heces. Uno de los metabolitos, la desacetil-vinblastina es tan activo como el fármaco nativo. Los pacientes con disfunción hepática pueden requerir reajustes en las dosis.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos.

Evitar el contacto innecesario con el líquido.

En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua.

Para limpiar la piel se puede usar jabón.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de abril de 2022.