

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

o

Nombre del producto:	SULFATO DE VINBLASTINA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	10,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y un bulbo de vidrio incoloro con 10 mL de diluyente.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., CIUDAD DE PANAMA, REPÚBLICA DE PANAMA.
Fabricante, país:	KOREA UNITED PHARM, INC, SEJONG-SI, REPÚBLICA DE KOREA.
Número de Registro Sanitario:	M-12-150-L01
Fecha de Inscripción:	1 de noviembre de 2012.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Sulfato de vinblastina	10 mg
Cada bulbo de diluyente contiene:	
Cloruro de sodio	90,0 mg
Alcohol bencílico	90,0 mg
Agua para inyección csp	10,0 mL
Alcohol bencílico	90,0 mg
Cloruro de sodio	
Alcohol bencílico	
Agua para inyección, csp	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Sulfato de vinblastina es efectivo como agente único, pero su efecto terapéutico aumenta cuando se utiliza en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Sulfato de vinblastina se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (Etapas III y IV), linfoma linfocítico, linfoma histiocítico, carcinoma testicular avanzado, sarcoma de Kaposi e histiocitosis X; etapas avanzadas de micosis fungoides.

Sulfato de vinblastina se utiliza para el tratamiento de coriocarcinoma resistente a otros agentes quimioterapéuticos; carcinoma de mama.

Contraindicaciones:

Pacientes con leucopenia.

Pacientes con infección bacteriana (tales infecciones deben controlarse con antibióticos antes de iniciar la terapia con sulfato de vinblastina).

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad severa al fármaco.

Mujeres embarazadas o que pudieran quedar embarazadas y madres durante la lactancia.

Infantes recién nacidos o prematuros (debido a que el fármaco contiene alcohol bencílico).

Precauciones:

Los casos siguientes deben tener precaución para su uso:

Pacientes con trastornos hepáticos (puede ocurrir reacción anormal en caso extremo, cuando el metabolismo y la excreción se retrasan).

Pacientes con trastorno renal.

Pacientes con depresión de la médula ósea (puede ocurrir mielosupresión).

Pacientes con complicación de infecciones (se empeora la infección debido a que puede ocurrir mielosupresión).

Pacientes con antecedentes de enfermedad muscular neural (en caso extremo puede ocurrir neuropatía).

Pacientes con varicela (puede ocurrir trastorno sistémico fatal).

Ancianos.

Pacientes con infiltración celular maligna en la médula ósea (los pacientes en los cuales los conteos celulares sanguíneos y de plaquetas algunas veces descienden precipitadamente después de la administración de dosis moderadas de sulfato de vinblastina deben evitar el tratamiento continuo).

Pacientes con fallo cardíaco isquémico (en caso extremo puede ocurrir isquemia del miocardio).

Pacientes con sulfato de vinblastina que reciben radioterapia (se debe tener cuidado en el paciente cuyo campo de tratamiento incluya al hígado. Hay un caso en el cual se discontinúa la administración de sulfato de vinblastina hasta finalizar la radioterapia).

Niños (se debe tener cuidado especial sobre la ocurrencia de reacciones anormales).

Precauciones Generales:

Pueden ocurrir efectos adversos, tales como depresión medular, trastornos nerviosos periféricos, por lo tanto, deben realizarse pruebas clínicas frecuentes (pruebas de sangre, función hepática, función renal) y los pacientes deben observarse detenidamente. Si ocurriera cualquier síntoma, la administración debe discontinuarse o reducirse. La terapia prolongada puede provocar efectos adversos severos. Por lo tanto, debe considerarse la administración.

Debe tenerse cuidado en las manifestaciones de tendencia al sangramiento e infección.

Hay reportes de pacientes que recibieron tratamiento combinado con sulfato de vinblastina con trastornos gonadales [diszoospermia (azoospermia, etc.) amenorrea]. Por lo tanto, debe considerarse el efecto en las gónadas cuando es necesaria su administración en niños y en pacientes en edad de fértil.

Si ocurre leucopenia con menos de 3,000 células blancas/mm³ después de una dosis de sulfato de vinblastina, el paciente debe vigilarse cuidadosamente para evidencia de infección hasta que los conteos de células blancas retornen a un nivel seguro (no menos de 4,000 células/mm³).

El fármaco debe administrarse solamente bajo supervisión directa de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El alcohol bencílico está relacionado con fallo respiratorio fatal en niños prematuros.

Uso en Niños y Ancianos

Cuando se administra a niños debe cuidarse especialmente la ocurrencia de efectos anormales.

Los ancianos tienen típicamente la función fisiológica lenta (función hepática, renal y de la médula ósea). Por lo tanto, debe administrarse monitoreando estrechamente, con ajustes de dosis e intervalos.

Cuando están presentes caquexia o áreas de la piel ulceradas, puede haber una respuesta leucopénica al fármaco más profunda. Por lo tanto, el fármaco debe evitarse en los pacientes ancianos que sufren de alguna de estas condiciones.

Efectos indeseables:

Hematológicas: Leucopenia, trombocitopenia, ocasionalmente pueden ocurrir sangramiento y anemia.

Neurológicas: Ocasionalmente parestesia, neuritis periférica, pérdida de los reflejos de los tendones profundos, disbasia, convulsión, artralgia, mialgia, dolor de cabeza, mareos, depresión, hiposomnia; raramente pueden ocurrir confusión, coma y aprehensión.

Sistema gastrointestinal: Náusea, vómito; ocasionalmente anorexia, dipsosis, estomatitis, infección de los labios, dolor abdominal, sangramiento rectal, ileus, estreñimiento, cacogeusia e indigestión.

Hipersensibilidad: Pueden ocurrir síndrome anafilactoide (urticaria, disnea, angioedema). Si éstas ocurrieran, debe discontinuarse la administración y/o iniciar la terapia apropiada.

Sistema cardiovascular: Se han reportado infarto del miocardio, angina pectoris y enfermedad isquémica cardíaca.

Sistema acústico: Puede ocurrir sordera transitoria o permanente.

Sistema respiratorio: Después de la administración de este fármaco se han reportado acortamiento de la respiración y broncoespasmo severo. Estas reacciones se han encontrado más frecuentemente cuando el fármaco se utiliza en combinación con mitomicina-C.

Puede ocurrir neumonitis por el fármaco similar, sulfato de videsina. Si ocurrieran reacciones anormales, la administración debe discontinuarse o realizar la terapia adecuada.

Sistema endocrino: Ha ocurrido el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) con hiponatremia, hipotonicitinemia, hipernatremia, orina hiperestenúrica, coma. Si éstas ocurrieran, la administración debe discontinuarse y la terapia adecuada debe ser dipsoterapia.

Dermatológicos: Ocasionalmente pueden ocurrir alopecia, ampollas y rash.

Gónadas: Pueden ocurrir aspermia y trastornos de las gónadas (testis, ovarios).

Sistema circulatorio: Pueden ocurrir hipertensión y síndrome de Raynaud. Ocasionalmente puede ocurrir taquicardia.

Región de administración: Ocasionalmente dolor local en el sitio de inyección, puede ocurrir necrosis.

Otros: Pueden ocurrir nistagmus y desequilibrio. Ocasionalmente pirexia, flebitis, dolor de nódulos linfáticos, dolor en los huesos y barbilla, reacción de fotosensibilidad.

Posología y método de administración:

Es prudente iniciar la terapia para adultos administrando una dosis única intravenosa de 3.7 mg/m² de superficie corporal (asc); la dosis inicial para niños debe ser 2.5 mg/m². De acuerdo con la tabla de dosificación siguiente, la dosis debe incrementarse a intervalos semanales cuando el conteo de células blancas sea al menos 4,000 células/mm³ (Terapia Independiente).

	Dosificación de Adultos	Dosificación de niños
Primera dosis	3.7 mg/m ² (asc)	2.5 mg/m ² (asc)
Segunda dosis	5.5 mg/m ²	3.75 mg/m ²
Tercera dosis	7.4 mg/m ²	5.0 mg/m ²
Cuarta dosis	9.25 mg/m ²	6.25 mg/m ²
Quinta dosis	11.1 mg/m ²	7.5 mg/m ²
Sexta dosis	18.5 mg/m ²	12.5 mg/m ²

Para los pacientes adultos la dosis sería 5.5 mg/m² a 7.4 mg/m². Sin embargo, la dosificación debe considerarse cuidadosamente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente (tolerancia a la vinblastina, respuesta hematológica, etc.) para obtener el efecto terapéutico máximo y el efecto secundario mínimo.

Debido a que el metabolismo y excreción son fundamentalmente hepáticos, no se recomienda modificación para pacientes con trastornos de la función renal.

Sulfato de vinblastina se administra por vía intravenosa en intervalos semanales. La inyección debe completarse en 1 minuto aproximadamente.

Se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de sulfato de vinblastina para pacientes que tengan un valor directo de bilirrubina en suero por encima de 3 mg/100 ml.

Es muy importante un estricto cumplimiento del esquema de dosis recomendado.

Sulfato de vinblastina debe administrarse por vía intravenosa a intervalos semanales. No se recomienda la administración de pequeñas cantidades diarias por períodos prolongados, aunque la dosis total semanal resultante pueda ser similar a la dosis recomendada. Cuando se utiliza este tipo de regímenes no se ha demostrado efecto terapéutico adicional y han ocurrido efectos adversos tales como convulsiones y toxicidad severa del SNC.

Vía de administración:

Intravenosa.

Precauciones Farmacéuticas:

Método de prescripción

Para preparar una solución conteniendo 1 mg/ml de sulfato de vinblastina, añadir 10 ml de cloruro de sodio inyección (No utilizar otras soluciones) a los 10 mg de Sulfato de vinblastina.

Sulfato de vinblastina no debe diluirse en soluciones que aumenten o disminuyan el pH fuera del rango de 3.5 a 5.5

Evitar la contaminación de los ojos con Sulfato de vinblastina. Si ocurriera contaminación accidental puede dar como resultado una irritación severa o ulceración corneal. El ojo afectado debe irrigarse con agua abundantemente.

Vía de administración

Esta preparación es para uso intravenoso solamente. Debe administrarse por personal experimentado en la administración de Sulfato de vinblastina.

La administración intratecal de Sulfato de vinblastina generalmente provoca la muerte.

El tratamiento de pacientes después de la administración intratecal de sulfato de vinblastina ha incluido la eliminación inmediata del fluido espinal y lavado con solución Hartmann, así como otras soluciones y no ha prevenido la parálisis ascendente y la muerte. En un caso, la parálisis progresiva de un adulto se detuvo con el tratamiento siguiente, iniciado inmediatamente después de la inyección intratecal.

Eliminar la mayor cantidad de fluido espinal que se pueda con seguridad a través de acceso lumbar.

Lavar el espacio subaracnoideo con solución Hartmann por infusión continua a través de un catéter epidural en un fluido cerebroespinal a una velocidad de 150 ml/h. El fluido se eliminó por acceso lumbar.

Entonces, infundir de forma similar 25 ml de plasma fresco congelado diluido con 1 L de solución Hartmann a 75 ml/h por catéter. Eliminar a través de la entrada por la región lumbar.

Inserción de un drenaje intraventricular o catéter por un neurocirujano y continuar la irrigación CSF con eliminación del fluido a través del acceso lumbar, conectado a un sistema de drenaje cerrado. La solución Hartmann debe administrarse por infusión continua a una velocidad de 150 ml/h o a 75 ml/h cuando se haya añadido plasma fresco congelado, como se menciona anteriormente. La velocidad de infusión se ajustó para mantener un nivel de proteína en el fluido espinal de 150 mg/dL.

Se administraron 10 g de ácido glutámico por vía intravenosa durante 24 horas, seguidos por 500 mg tres veces al día oral durante 1 mes o hasta que la disfunción neurológica se estabilice. El papel del ácido glutámico en este tratamiento no está claro y pudiera ser no esencial.

Se administró leucovorina (Ácido folínico) por vía intravenosa como bolo de 100 mg y seguidamente por infusión, a una velocidad de 25 mg/h durante 24 horas, después dosis en bolo de 25 mg cada 6 horas durante 1 semana.

Se administró Piridoxina a una dosis de 50 mg cada 8 horas por infusión intravenosa sobre 30 minutos. Su papel en la reducción de la neurotoxicidad no está claro.

Velocidad de inyección

La inyección de sulfato de vinblastina debe completarse en cerca de 1 minuto. La dosis no debe diluirse en volúmenes grandes de diluyente (100 a 250 ml) o administrarse por vía intravenosa durante períodos prolongados (variando de 30 a 60 minutos o más) debido a que esto frecuentemente da como resultado irritación de la vena e incrementa el riesgo de extravasación.

Debido a la posibilidad aumentada de trombosis, se considera inadmisibles inyectar una solución de sulfato de vinblastina en una extremidad en la cual la circulación esté comprometida.

Sitio de inyección

Es extremadamente importante que la aguja se coloque apropiadamente en la vena antes de que se inyecte este producto. Si ocurriera rotura del tejido circundante durante la administración intravenosa de Sulfato de vinblastina esto puede provocar una considerable irritación. La inyección debe discontinuarse inmediatamente y cualquier porción remanente de la dosis debe introducirse en otra vena. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado al área de la rotura ayudan a dispersar el fármaco y es de pensar que

disminuya el malestar y la posibilidad de celulitis. Sulfato de vinblastina se administra por vía intravenosa a intervalos semanales.

Administración

Sulfato de vinblastina debe administrarse por vía intravenosa a intervalos semanales. No se recomienda la administración de pequeñas cantidades diarias por períodos prolongados, aunque la dosis total semanal resultante pueda ser similar a la dosis recomendada. No se ha demostrado efecto terapéutico adicional y han ocurrido efectos adversos (o sea, convulsiones, toxicidad severa del SNC) cuando se utiliza este tipo de regímenes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La administración concomitante con otros antineoplásicos o radioterapia puede causar un incremento de los efectos adversos, incluyendo depresión de la médula ósea. Si ocurrieran efectos anormales, la administración debe discontinuarse o reducirse.

Se ha demostrado que el metabolismo del sulfato de vinblastina está mediado por el citocromo P450 hepático, isoenzimas en la subfamilia CYP3A. La administración concomitante con derivados de la enzima o inhibidores puede provocar cambio en la farmacocinética.

Antibióticos macrólidos (eritromicina): El metabolismo del sulfato de vinblastina está mediado por el citocromo P450 CYP3A. Debido al que uso concomitante de agentes antifúngicos azoles puede inhibir el metabolismo del sulfato de vinblastina y tiende a la neurotoxicidad, se ha reportado que la administración concomitante con eritromicina aumenta la acción de este fármaco.

Interacción con fármacos citotóxicos:

Debido al aumento de la posibilidad de trombosis, en pacientes neoplásicos frecuentemente se administra tratamiento anticoagulante. Cuando se utiliza un agente anticoagulante oral en combinación con quimioterapia antineoplásica, en dependencia del paciente con enfermedad de coagulación, pueden ocurrir interacciones. Por lo tanto, deben incrementarse los ensayos de INR (International Normalized Ratio) varias veces.

Contraindicaciones para el uso concomitante de fármacos:

Vacuna contra la fiebre amarilla: Existe el riesgo de enfermedad fatal, asociada con la vacuna.

Vacunas atenuadas (excepto contra la fiebre amarilla): Existe el riesgo de enfermedad fatal, asociada con la vacuna. Si es posible usar la vacuna inactivada.

Fenitoína: La interacción puede dar como resultado o una absorción reducida de la fenitoína o un incremento en la actividad convulsiva.

Precauciones para el uso concomitante de fármacos:

Ciclosporina, tacrolimus: Puede ocurrir exceso del inmunosupresor con riesgo de hiperplasia linfóide.

Interacciones específicas con alcaloides de vinca

Contraindicaciones para el uso concomitante de fármacos:

Agentes antifúngicos azoles (itraconazol, miconazol): El metabolismo del sulfato de vinblastina está mediado por el citocromo P450 CYP3A. Debido al que uso concomitante de agentes antifúngicos azoles puede inhibir el metabolismo del sulfato de vinblastina y tiende a la neurotoxicidad, debe considerarse la reducción de la dosis de sulfato de vinblastina.

Precauciones para el uso concomitante de fármacos:

Mitomicina-C: La administración conjunta de Mitomicina-C con vinblastina puede causar acortamiento de la respiración y broncoespasmo severo.

Han ocurrido casos inesperados de infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares en pacientes que recibían quimioterapia combinada con alcaloides de vinca y otros fármacos anticancerígenos. Con esta combinación también se ha reportado síndrome de Raynaud.

Agentes antineoplásicos que contienen platino: Debido a que se han reportado varios grados de trastornos auditivos permanentes o temporales (incluyendo sordera parcial o total) asociadas con daños al octavo par craneal, en pacientes que recibieron alcaloides de vinca y vinblastina, el uso concomitante con otros fármacos potencialmente citotóxicos, tales como agentes antineoplásicos que contienen platino, debe realizarse con precaución extrema.

Uso en Embarazo y lactancia:

Estudios en animales han demostrado efectos teratogénicos, Sulfato de vinblastina no debe administrarse a mujeres embarazadas o a mujeres con sospecha de embarazo.

Ha ocurrido amenorrea en algunas pacientes tratadas con la combinación consistente en agentes alquilantes, procarbazona, prednisona y sulfato de vinblastina. Esta ocurrencia estuvo relacionada con la dosis total de estos 4 agentes utilizados. Fue frecuente la recuperación de la menstruación. La misma combinación de fármacos administrada a pacientes masculinos produjo azoospermia; si la espermatogénesis se recuperó, no es probable que sea con menos de 2 años de remisión no mantenida.

No se ha establecido la seguridad en la lactancia. Por lo tanto, durante la terapia debe evitarse la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Las reacciones adversas después del uso de sulfato de vinblastina están relacionadas con la dosis. Por lo tanto, la administración de dosis mayores a las recomendadas provocan los efectos adversos ya descritos en forma exagerada. No existe antídoto específico.

Tratamientos:

Prevención de efectos adversos que resultan del síndrome de una inapropiada secreción de la hormona antidiurética (esto pudiera incluir restricción del volumen de consumo diario de fluido al de salida de orina más la pérdida insensible y quizás la administración de un diurético afecte la función del asa de Henle y del túbulo distal).

Administración de un anticonvulsivante (Fenobarbital).

Uso de enemas o catárticos para prevenir el íleo paralítico (en algunos casos, pudiera ser necesaria la descompresión del tracto gastrointestinal).

Monitorear el sistema cardiovascular.

Determinación diaria de los conteos sanguíneos, como guía de la necesidad de transfusión y evaluación del riesgo de infección. Si fuera necesario, administrar una transfusión de sangre. Proteger la vía aérea del paciente, ventilación mantenida y perfusión. Monitorear meticulosamente y mantener, dentro de límites aceptables, los signos vitales del paciente, los gases en sangre, electrolitos séricos, etc.

Propiedades farmacodinámicas:

Sulfato de Vinblastina es la sal de un alcaloide extraído de una herbácea floral: la Vinca rosea Linn. Tiene un efecto oncolítico cuyo mecanismo de acción no está totalmente aclarado aun cuando los datos experimentales indican que es diferente de los otros antineoplásicos conocidos. Se ha relacionado el mecanismo de acción del sulfato de

vinblastina con la interrupción de la división celular en la etapa de metafase. Otros estudios indican que su actividad podría relacionarse con una interferencia con el metabolismo de los aminoácidos que desde el ácido glutámico lleva al ciclo del ácido cítrico y a la urea. Después de su administración intravenosa, la Vinblastina se distribuye en los tejidos, uniéndose fuertemente a las proteínas plasmáticas (alrededor del 99%). Se metaboliza en el hígado dando un metabolito activo, la desacetilvinblastina y se excreta en bilis y orina en forma inalterada y como metabolitos. No atraviesa en cantidad significativa la barrera hematoencefálica.

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

Ver Farmacodinamia.

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

En caso de contacto accidental del polvo con los ojos, piel o mucosas, el área debe enjuagarse inmediatamente con abundante agua y solicitar atención médica.

El uso, manipulación y desecho del remanente no utilizado se debe realizar según las normativas relacionadas con el tratamiento de agentes anticancerígenos citotóxicos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2017.