

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VINOURELBINA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	10mg/mL
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro con 1 ó 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Nalagarh, India.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, Nalagarh, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-040-L01
Fecha de Inscripción:	20 de mayo de 2020
Composición:	
Cada mL contiene:	
Vinorelbina (eq. a 13.85 mg de tartrato de vinorelbina)	10,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Vinorelbina inyección está indicado:

En combinación con cisplatino para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico
Como agente simple para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a vinorelbina u otros alcaloides vinca o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con recuento de neutrófilos < 1000 células/mm³ pretratamiento.

El uso por vía intratecal está contraindicado.

Este medicamento está específicamente contraindicado con la vacuna de la fiebre amarilla y no se recomienda su uso concomitante con otras vacunas vivas atenuadas.

Precauciones:

Pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Mielosupresión

Mielosupresión manifestada por neutropenia, anemia y trombocitopenia ocurre con vinorelbina como agente simple y en combinación con cisplatino. Neutropenia es la mayor toxicidad limitante de la dosis con vinorelbina. Neutropenia grado 3-4 ocurrió en 53% de los pacientes tratados con vinorelbina a 30 mg/m² por semana. El ajuste de la dosis debido a mielosupresión ocurrió en 51% de los pacientes (Estudio 2). En pruebas clínicas con vinorelbina administrada a 30 mg/m² por semana, neutropenia resultó en hospitalizaciones por pirexia y/o sepsis en 8% de los pacientes. Muerte debido a sepsis ocurrió en 1% de los pacientes. El nadir de neutropenia ocurrió entre 7 y 10 días luego de la dosificación con el recupero del recuento de neutropenia usualmente ocurriendo dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Monitorear los recuentos completos de sangre a cada dosis de vinorelbina. No administrar vinorelbina a pacientes con recuentos de neutrófilos < 1000 células/mm³. Los ajustes en la dosificación de vinorelbina deben estar basados en los recuentos de neutrófilos obtenidos en el día del tratamiento.

Toxicidad hepática

Lesión hepática inducida por la droga manifestada por elevaciones de aspartato aminotransferasa y bilirrubina puede ocurrir en pacientes que reciben vinorelbina sola o en combinación con agentes citotóxicos. Evaluar la función hepática previo al inicio de vinorelbina y periódicamente durante el tratamiento. Reducir la dosis de vinorelbina para pacientes que desarrollan elevaciones en bilirrubina total > 2 veces el límite superior de lo normal.

Constipación severa y obstrucción intestinal

Íleo paralítico severo y fatal, constipación, obstrucción intestinal, necrosis y perforación ocurren con la administración de vinorelbina. Instituir un régimen intestinal profiláctico para mitigar la potencial constipación, obstrucción intestinal y/o íleo paralítico, considerando ingesta de fibra dietética, hidratación y uso de ablandadores de heces adecuados.

Extravasación y lesión tisular

Extravasación de vinorelbina puede resultar en irritación severa, necrosis tisular local y/o tromboflebitis. Si ocurren signos o síntomas de extravasación detener inmediatamente la administración de vinorelbina e instituir procedimientos de gestión recomendados.

Toxicidad neurológica

Neuropatías sensorial y motora, incluyendo neuropatías severas, ocurren en pacientes que reciben vinorelbina. Monitorear pacientes por signos y síntomas nuevos o de empeoramiento de neuropatía tales como parestesia, hiperestesia, hiporreflexia y debilidad muscular mientras reciben vinorelbina. Discontinuar vinorelbina por NCI CTCAE Grado 2 o neuropatía mayor.

Toxicidad pulmonar y fallo respiratorio

Toxicidad pulmonar, incluyendo broncoespasmo agudo severo, neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) ocurren con el uso de vinorelbina. Neumonitis intersticial y ARDS incluyeron fatalidades. El tiempo medio para el inicio de

neumonitis y ARDS luego de la administración de vinorelbina fue una semana (rango 3 a 8 días).

Interrumpir vinorelbina en pacientes que desarrollan disnea sin explicación o tienen cualquier evidencia de toxicidad pulmonar. Discontinuar permanentemente vinorelbina por neumonitis intersticial o ARDS confirmada.

Toxicidad embrio-fetal

Vinorelbina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios reproductivos en animales en ratones y conejos se observaron toxicidades embrio y fetales con la administración de vinorelbina a dosis aproximadamente 0.33 y 0.18 veces la dosis terapéutica humana, respectivamente. Si esta droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, informar a la paciente del potencial peligro para el feto. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el uso de anticonceptivos altamente efectivos durante la terapia con vinorelbina.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Vinorelbina Inyección en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Datos de un estudio de brazo simple en 46 pacientes con tumores malignos sólidos recurrentes, incluyendo rhabdomyosarcoma/sarcoma no diferenciado, neuroblastoma y tumores CNS, a dosis similares a aquellas utilizadas en adultos no mostraron actividad clínica significativa.

Uso geriátrico

De los 769 pacientes que recibieron vinorelbina solo y vinorelbina en combinación con cisplatino en estudios 1, 2 y 3, 247 pacientes tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad, eficacia y parámetros farmacocinéticos entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Daño hepático

La influencia del daño hepático en la farmacocinética de vinorelbina no ha sido evaluada, pero el hígado juega un rol importante en el metabolismo de vinorelbina. Elevaciones de aspartato aminotransferasa ocurren en > 60% de los pacientes que reciben vinorelbina solo (6% Grado 3-4). Por lo tanto, tener precaución en pacientes con daño hepático. Reducir la dosis de vinorelbina para pacientes con elevación de bilirrubina.

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Mujeres

Vinorelbina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres en edad fértil utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante la terapia con vinorelbina.

Hombres

Vinorelbina puede dañar espermatozoides. Los hombres con parejas sexuales mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante y 3 meses después de la terapia con vinorelbina.

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

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas serias, que pueden incluir fatalidades, son:

Mielosupresión

Toxicidad pulmonar y fallo respiratorio

Constipación y obstrucción intestinal

Lesión por extravasación de los tejidos

Toxicidad neurológica

Toxicidad hepática

Experiencia de pruebas clínicas

Debido a que se conducen pruebas clínicas bajo diseños variantes y en diferentes poblaciones de pacientes, las tasas de reacciones adversas reportadas en una prueba clínica pueden no ser fácilmente comparadas con aquellas tasas en otra prueba clínica y pueden no reflejar las tasas actualmente observadas en la práctica clínica.

Vinorelbina Inyección como agente simple: Los datos en la siguiente tabla 3 están basados en la experiencia de 365 pacientes (143 pacientes con NSCLC; 222 pacientes con cáncer de mama avanzado) tratados con Vinorelbina Inyección IV como agente simple en 3 estudios clínicos. El esquema de dosificación en cada estudio fue 30 mg/m² de Vinorelbina Inyección en una base semanal.

Tabla 3: Reacciones adversas hematológicas experimentadas en > 5% de pacientes que reciben Vinorelbina[†]

Laboratorio hematológico		Todos los pacientes (n = 365)	NSCLC (n = 143)
Neutropenia	< 2000 células/mm ³	90%	80%
	< 5000 células/mm ³	36%	29%
Leucopenia	< 4000 células/mm ³	92%	81%
	< 1000 células/mm ³	15%	12%
Trombocitopenia	< 100000 células/mm ³	5%	4%
Anemia	< 11 g/dL	83%	77%
	< 8 g/dL	9%	1%
Hospitalizaciones debido a complicaciones neutropénicas		9%	8%

^{*}Grado basado en el criterio modificado del Instituto Nacional del Cáncer versión 1.

[†]Pacientes con NSCLC no habían recibido quimioterapia previa. La mayoría de los pacientes restantes habían recibido quimioterapia previa.

Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas experimentadas en > 5% de los pacientes que reciben Vinorelbina[†]

	Todos los grados		Grado 3+4	
	Todos los pacientes	NSCLC	Todos los pacientes	NSCLC

Laboratorio				
Hepática	67%	54%	6%	3%
AS incrementado (n = 346)	13%	9%	7%	5%
Bilirrubina incrementada (n = 351)				
Clínica				
Náuseas	44%	34%	2%	1%
Astenia	36%	27%	7%	5%
Constipación	35%	29%	3%	2%
Reacción en el sitio de inyección	28%	38%	2%	5%
Dolor en el sitio de inyección	16%	13%	2%	1%
Neuropatía periférica [‡]	25%	20%	< 2%	1%
Vómitos	29%	15%	2%	1%
Diarrea	17%	13%	1%	1%
Alopecia	12%	12%	< 1%	1%
Flebitis	7%	10%	< 1%	1%
Disnea	7%	3%	3%	2%

*Grado basado en el criterio modificado del Instituto Nacional del Cáncer versión 1.

†Pacientes con NSCLC no habían recibido quimioterapia previa. La mayoría de los pacientes restantes habían recibido quimioterapia previa.

‡Incidencia de parestesia más hipestesia.

Mielosupresión: En pruebas clínicas ocurrió neutropenia grado 3-4, anemia y trombocitopenia en 69%, 9% y 1%, respectivamente, de los pacientes recibiendo vinorelbina como agente simple. Neutropenia es la principal toxicidad limitante de la dosis.

Neurotoxicidad: Neurotoxicidad fue más comúnmente manifestada como constipación, parestesia, hiperestesia e hiporreflexia. Neuropatía Grado 3 y 4 fue observada en 1% de los pacientes que reciben vinorelbina como agente simple.

Reacciones en el sitio de inyección: Reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema, dolor en el sitio de inyección y decoloración de la vena, ocurrieron en aproximadamente un tercio de los pacientes; 5% fueron severas. Flebitis (flebitis química) a lo largo de la vena próxima al sitio de inyección fue reportada en 10% de los pacientes.

Toxicidad cardiovascular: Dolor de pecho ocurrió en 5% de los pacientes; infarto miocárdico ocurrió en menos de 0.1% de los pacientes.

Toxicidad pulmonar y fallo respiratorio: Disnea (dificultad respiratoria) fue reportada en 3% de los pacientes; fue severa en 2%. Cambios pulmonares intersticiales fueron documentados.

Otro: Cistitis hemorrágica y el síndrome secreción inapropiada de ADH fueron reportados en < 1% de los pacientes.

En combinación con Cisplatino

La tabla 5 presenta la incidencia de reacciones adversas seleccionadas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes tratados con vinorelbina reportados en una prueba aleatorizada comparando la combinación de vinorelbina 25 mg/m² administrado cada semana de cada ciclo de 28 días y cisplatino 100 mg/m² administrado en el día 1 de cada ciclo de 28 días versus cisplatino solo a la misma dosis y esquema en pacientes con NSCLC no tratado previamente (Estudio 1).

Los pacientes asignados al azar a vinorelbina más cisplatino recibieron una mediana de 3 ciclos de tratamiento y aquellos asignados al azar a cisplatino solo recibieron una mediana de 2 ciclos de tratamiento. Treinta y cinco por ciento de los pacientes elegibles en el brazo de combinación requirieron discontinuación del tratamiento debido a una reacción adversa comparado con 19% en el brazo de cisplatino solo. La incidencia de neutropenia Grado 3 y 4 fue significativamente más alta en el brazo de vinorelbina más cisplatino (82%) comparado con el brazo de cisplatino solo (5%). Cuatro pacientes en el brazo de vinorelbina más cisplatino murieron de sepsis neutropénica. Siete muertes adicionales fueron reportadas en el brazo de combinación: 2 de isquemia cardíaca, 1 accidente cerebrovascular, 1 fallo multisistema debido a una sobredosis de vinorelbina y 3 de neutropenia febril.

Tabla 5: Reacciones adversas experimentadas por > 10% de los pacientes con Vinorelbina más Cisplatino versus Cisplatino como agente simple*

	Vinorelbina 25mg/m² más Cisplatino 100 mg/m² (N = 212)		Cisplatino 100 mg/m² (N = 210)	
	Todos los pacientes	Grado 3+4	Todos los pacientes	Grado 3+4
Laboratorio				
Hematológica				
Neutropenia	89%	82%	26%	5%
Anemia	89%	24%	72%	<8%
Leucopenia	88%	58%	31%	<1%
Trombocitopenia	29%	5%	21%	<2%
Neutropenia febril†	N/A	11%	N/A	0%
Renal				
Creatinina sanguínea incrementada	37%	4%	28%	<5%
Clínica				
Malestar/Fatiga/Letargia	67%	12%	49%	8%
Vómitos	60%	13%	60%	14%
Náuseas	58%	14%	57%	12%
Disminución del apetito	46%	0%	37%	0%
Constipación	35%	3%	16%	1%
Alopecia	34%	0%	14%	0%

Disminución de peso	34%	1%	21%	<1%
Fiebre sin infección	20%	2%	4%	0%
Daño de la audición	18%	4%	18%	<4%
Reacción en el sitio de inyección	17%	<1%	1%	0%
Diarrea	17%	<3%	11%	<2%
Parestesia	17%	<1%	10%	<1%
Alteraciones del gusto	17%	0%	15%	0%
Entumecimiento periférico	11%	2%	7%	<1%
Mialgia/Artralgia	12%	<1%	3%	<1%
Flebitis/Trombosis/Embolismo	10%	3%	<1%	<1%
Debilidad	12%	<3%	7%	2%
Infección	11%	<6%	<1%	<1%
Infección del tracto respiratorio	10%	<5%	3%	3%

*Calificado de acuerdo al criterio SWOG estándar versión 1, †Toxicidad categórica no especificada.

La tabla 6 presenta la incidencia de reacciones adversas seleccionadas que ocurren en $\geq 10\%$ de pacientes tratados con vinorelbina en una prueba aleatorizada de vinorelbina más cisplatino, vindesina más cisplatino y vinorelbina solo en pacientes con NSCLC en etapa III o IV que no han recibido quimioterapia previa. Un total de 604 pacientes recibieron vinorelbina 30 mg/m² cada semana más cisplatino 120 mg/m² en el día 1 y día 29, luego cada 6 semanas de aquí en adelante (N = 207), vindesina 3 mg/m² por 6 semanas, luego cada 2 semanas de aquí en adelante más cisplatino 120 mg/m² en los días 1 y 29, luego cada 6 semanas de aquí en adelante (N = 193) o vinorelbina 30 mg/m² cada semana (N = 204).

Los pacientes asignados al azar a vinorelbina más cisplatino recibieron una mediana de 15 semanas de tratamiento, vindesina más cisplatino 12 semanas y vinorelbina recibida por 13 semanas. La discontinuación del estudio debido a una reacción adversa fue requerida en 27, 22 y 10% de los pacientes asignados al azar al brazo de vinorelbina más cisplatino, vindesina más cisplatino y cisplatino solo, respectivamente. Neutropenia grado 3 y 4 fue significativamente mayor en el brazo de vinorelbina más cisplatino (78%) comparado con vindesina más cisplatino (48%) y vinorelbina solo (53%). Neurotoxicidad, incluyendo neuropatía periférica y constipación, fue reportada en 44% (Grados 3-4, 7%) de los pacientes recibiendo vinorelbina más cisplatino, 58% (Grados 3-4, 17%) de los pacientes recibiendo vindesina más cisplatino y 44% (Grados 3-4, 8.5%) de los pacientes recibiendo vinorelbina solo.

Tabla 6: Reacciones adversas experimentadas por > 10% de los pacientes de una prueba comparativa de vinorelbina más cisplatino versus vindesina más cisplatino versus vinorelbina como agente simple*

Vinorelbina/Cisplatino†		VIndesina/Cisplatino†		Vinorelbina§	
Todos los grados	Grado 3+4	Todos los grados	Grado 3+4	Todos los grados	Grado 3+4

grados						
Laboratorio						
Hematológica						
Neutropenia	95%	78%	79%	48%	85%	53%
Leucopenia	94%	57%	82%	27%	83%	32%
Trombocitopenia	15%	4%	10%	3.5%	3%	0%
Renal						
Aumento de creatinina sanguínea#	46%	N/A	37%	N/A	13%	N/A
Clínica						
Náuseas/Vómitos	74%	30%	72%	25%	31%	2%
Alopecia	51%	7.5%	56%	14%	30%	2%
Neurotoxicidad¶	44%	7%	58%	17%	44%	8.5%
Diarrea	25%	1.5%	24%	1%	12%	0.5%
Reacción en el sitio de inyección	17%	2.5%	7%	0%	22%	2%
Ototoxicidad	10%	2%	14%	1%	1%	0%

*Grado basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

†n = 194 a 207; todos los pacientes recibiendo vinorelbina/cisplatino con datos de laboratorio y diferentes a los de laboratorio.

‡n = 173 a 192; todos los pacientes recibiendo vindesina/cisplatino con datos de laboratorio y diferentes a los de laboratorio.

§n = 165 a 201; todos los pacientes recibiendo vinorelbina con datos de laboratorio y diferentes a los de laboratorio.

#Grado de toxicidad categórica no especificado.

¶Neurotoxicidad incluye neuropatía periférica y constipación.

Otras reacciones adversas

Las siguientes otras reacciones adversas han sido identificadas. Estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Infecciones e infestaciones: neumonía.

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica, prurito, urticaria, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: pérdida de reflejos del tendón profundo, debilidad muscular, trastorno de la marcha, dolor de cabeza.

Trastornos del oído y laberinto: trastorno vestibular, daño de la audición.

Trastornos cardíacos: taquicardia.

Trastornos respiratorios: edema pulmonar.

Trastorno vascular: embolismo pulmonar, trombosis de la vena profunda, hipertensión, hipotensión, enrojecimiento, vasodilatación.

Trastornos gastrointestinales: inflamación de la mucosa, disfagia, pancreatitis.

Trastornos de la piel: reacciones cutáneas generalizadas (erupción).

Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos: dolor de mandíbula, mialgia, artralgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: erupción del sitio de inyección, urticaria, ampollas, desprendimiento de la piel.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: fenómeno del retiro de la radiación, dermatitis, esofagitis.

Anormalidades de laboratorio: desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia.

Otros: dolor tumoral, dolor de espalda, dolor abdominal.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se les pide a los profesionales del cuidado de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada

En combinación con Cisplatino 100 mg/m²

La dosis recomendada de vinorelbina es 25 mg/m² administrada como inyección o infusión intravenosa por 6 a 10 minutos en los días 1, 8, 15 y 21 de un ciclo de 28 días en combinación con cisplatino 100 mg/m² en el día 1 solamente de cada ciclo de 28 días.

En combinación con Cisplatino 120mg/m²

La dosis recomendada de vinorelbina es 30mg/m² administrada como inyección o infusión intravenosa por 6 a 10 minutos una vez a la semana en combinación con cisplatino 120 mg/m² en los días 1 y 29, luego cada 6 semanas.

Agente simple

La dosis recomendada de vinorelbina es 30mg/m² administrada intravenosamente por 6 a 10 minutos una vez a la semana.

Modificaciones de dosis

Toxicidad hematológica

Mantener o disminuir la dosis de vinorelbina en pacientes con recuentos de neutrófilos disminuidos utilizando la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de dosis basado en recuentos de neutrófilos

Neutrófilos en el día del tratamiento (células/mm³)	Porcentaje de dosis inicial de Vinorelbina Inyección
≤ 1500	100%
1000 a 1499	50%
< 1000	No administrar Vinorelbina Inyección. Repetir el recuento de neutrófilos es una

	semana. Si se mantienen tres dosis semanales consecutivas debido a que el recuento de neutrófilos es < 1000 células/mm ³ , discontinuar Vinorelbina Inyección
Nota: Para pacientes que experimentaron fiebre y/o sepsis mientras el recuento de neutrófilos es < 1500 o tuvieron 2 dosis semanales consecutivas debido a neutropenia, las dosis subsecuentes de Vinorelbina Inyección deben ser:	
> 1500	75%
1000 a 1499	37.5%
< 1000	No administrar Vinorelbina Inyección. Repetir el recuento de neutrófilos en una semana.

Daño/Toxicidad Hepática

Reducir la dosis de Vinorelbina en pacientes con concentración sérica de bilirrubina total elevada de acuerdo a la siguiente tabla 2.

Tabla 2. Modificación de la dosis en base a bilirrubina total

Concentración sérica de bilirrubina total (mg/mL)	Porcentaje de la dosis inicial de Vinorelbina Inyección
≤ 2.0	100%
2.1 a 3.0	50%
> 3.0	25%

Toxicidad hematológica concurrente y daño hepático

En pacientes con toxicidad hematológica y daño hepático administrar la dosis más baja en base a la dosis inicial correspondiente de vinorelbina determinada a partir de las tablas anteriores.

Toxicidad neurológica

Discontinuar vinorelbina por NCI CTCAE Grado 2 o neuropatía periférica mayor o neuropatía autonómica que causa constipación.

Preparación y administración

Preparación de Vinorelbina Inyección

Diluir Vinorelbina Inyección en una jeringa o bolsa intravenosa utilizando una de las soluciones recomendadas.

Jeringa:

La dosis calculada de vinorelbina debe ser diluida a una concentración entre 1.5 y 3.0 mg/ml. Las siguientes soluciones pueden ser utilizadas para dilución:

Dextrosa 5% Inyección, USP

Cloruro de sodio 0.9% Inyección, USP

Bolsa IV:

La dosis calculada de vinorelbina debe ser diluida a una concentración entre 0.5 y 2 mg/ml. Las siguientes soluciones pueden ser utilizadas para dilución:

Dextrosa 5% Inyección, USP

Cloruro de sodio 0.9% Inyección, USP

Cloruro de sodio 0.45% Inyección, USP

Dextrosa 5% y Cloruro de sodio 0.45% Inyección, USP

Ringer Inyección, USP

Lactato Ringer Inyección, USP

Estabilidad:

Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Vinorelbina Inyección debe solo ser administrada intravenosamente. Es extremadamente importante que la aguja o catéter intravenoso esté apropiadamente posicionado antes de que Vinorelbina Inyección sea inyectada.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por material particulado y decoloración previo a la administración siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Si se ve material particulado Vinorelbina Inyección no debe ser administrada.

Manejo de sospecha de extravasación

Si ocurre fuga de Vinorelbina Inyección en el tejido adyacente o se sospecha de esto, detener inmediatamente la administración de Vinorelbina Inyección e iniciar las medidas de manejo apropiadas de acuerdo con las políticas institucionales.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Debe tenerse precaución en pacientes que toman concurrentemente drogas conocidas por inhibir el metabolismo de la droga por isoenzimas citocromo P450 en la subfamilia CYP3A. La administración concurrente de vinorelbina con un inhibidor de esta vía metabólica causa el inicio y/o aumento de la severidad temprano de reacciones adversas.

Incompatibilidades

Se recomienda que Vinorelbina no debe ser diluido en soluciones alcalinas (riesgo de precipitación). Vinorelbina no debe ser mezclado con otros agentes en casos de policromoterapia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad

Hombres

En base a hallazgos en animales vinorelbina puede causar disminución de la fertilidad en hombres.

Embarazo: Embarazo Categoría D

Vinorelbina Inyección puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Una dosis simple de vinorelbina ha demostrado ser embrio y/o fetotóxica en ratones y conejos a dosis de 9 mg/m² y 5.5 mg/m², respectivamente (un tercio y un sexto de la dosis humana). A dosis no maternotóxicas, el peso fetal fue reducido y la osificación retrasada. No

existen estudios en mujeres embarazadas. Si Vinorelbina Inyección es utilizada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, la paciente debe ser informada sobre el potencial peligro para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar quedar embarazadas durante la terapia con Vinorelbina Inyección.

Madres lactantes

No es conocido si esta droga está presente en la leche humana. Debido a que varias drogas están presentes en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas de vinorelbina en infantes lactantes, debe tomarse una decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

NO se han realizado estudios sobre la habilidad de conducir y utilizar maquinaria. En base al perfil farmacodinámica Vinorelbina es poco probable que dañe la habilidad de conducir u operar maquinaria. Sin embargo, se necesita tener cuidado en pacientes tratados con Vinorelbina considerando algunos efectos adversos de la droga.

Sobredosis:

No existe antídoto conocido para la sobredosis de vinorelbina. Sobredosis involucrando cantidades de hasta 10 veces la dosis recomendada (30 mg/m^2) han sido reportadas. Las toxicidades descritas fueron consistentes con aquellas listadas en la sección de reacciones adversas incluyendo íleo paralítico, estomatitis y esofagitis. Aplasia de médula ósea, sepsis y paresis han sido también reportados. Han ocurrido fatalidades luego de una sobredosis de vinorelbina. Si ocurre una sobredosis deben instituirse medidas de apoyo general junto con transfusiones de sangre, factores de crecimiento y antibióticos adecuados como sea considerado necesario por el médico.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides y análogos vinca, código ATC: L01CA04

Mecanismo de acción

Vinorelbina es un alcaloide vinca que interfiere con el ensamble de microtúbulos. La actividad antitumoral de vinorelbina se cree que es primariamente la inhibición de mitosis en la metafase a través de su interacción con tubulina. Vinorelbina puede también interferir con: 1) aminoácidos, AMP cíclico y metabolismo de glutatión, 2) actividad de ATPasa transportadora de Ca^{++} dependiente de calmodulina, 3) respiración celular y 4) biosíntesis de ácido nucleico y lípidos. Vinorelbina inhibió la formación mitótica de microtúbulos en placas tectales embrionarias de ratón intactas s una concentración de $2 \mu\text{M}$ induciendo un bloqueo de células en la metafase, pero produjo despolimerización de microtúbulos axonales a una concentración de $40 \mu\text{M}$, sugiriendo una selectividad modesta de vinorelbina para microtúbulos mitóticos.

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

Las farmacocinéticas de vinorelbina fueron estudiadas en 49 pacientes que recibieron dosis de 30 mg/m^2 administradas como infusiones constantes de 15 a 20 minutos. Las concentraciones de Vinorelbina en el plasma disminuyen de manera trifásica. La vida media de la fase terminal promedio de 27.7 a 43.6 horas y la eliminación plasmática media varía de 0.97 a 1.26 L/hr/kg.

Distribución

Los valores del volumen de distribución en estado estacionario (V_{SS}) varían de 25.4 a 40.1 L/kg. Vinorelbina demostró una alta unión a plaquetas y linfocitos humanos. La fracción libre fue aproximadamente 0.11 en plasma humano a lo largo de un rango de concentración de 234 a 1169 ng/mL. La unión a los constituyentes del plasma en pacientes con cáncer varió

de 79.6% a 91.2%. La unión de Vinorelbina no fue alterada en presencia de cisplatino, 5-fluorouracilo o doxorubicina.

Metabolismo

Vinorelbina sufre eliminación hepática sustancias en humanos con grandes cantidades recuperadas en las heces. Dos metabolitos de vinorelbina han sido identificados en la sangre, plasma y orina humanos; N-óxido de Vinorelbina y deacetilvinorelbina. Deacetilvinorelbina ha demostrado ser el metabolito primario de vinorelbina en humanos, y ha mostrado poseer actividad antitumoral similar a vinorelbina. Dosis terapéuticas de vinorelbina (30 mg/m²) produce niveles cuantificables muy bajos, si los hay, de cualquier metabolito en sangre u orina. El metabolismo de vinorelbina es mediado por isoenzimas hepáticas citocromo P450 en la subfamilia CYP3A.

Excreción

Luego de la administración intravenosa de vinorelbina radiactiva, aproximadamente 18% y 46% de radioactividad administrada fue recuperada en la orina y heces, respectivamente. En un estudio diferente, 10.9% + 0.7% de una dosis 30 mg/m² intravenosa fue excretada como droga parental en la orina.

Poblaciones específicas

Personas mayores: La edad no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética (CL, V_{SS}, y t_{1/2}) de vinorelbina.

Interacciones de la droga

La farmacocinética de vinorelbina no está influenciada por la administración concurrente de cisplatino.

Datos de seguridad preclínicos

Carcinogénesis, mutagénesis y daño de fertilidad

La potencial carcinogenicidad de vinorelbina no ha sido estudiada. Vinorelbina ha demostrado afectar el número de cromosomas y posiblemente la estructura *in vivo* (poliploidía en células de médula ósea de hámster chino y una prueba positiva de micronúcleo en ratones). No fue mutagénico en la prueba Ames y dio resultados inconclusos en el ensayo de linfoma TK Locus en ratón. Vinorelbino no afectó la fertilidad a un grado estadísticamente significativo cuando se administró a ratas en un esquema semanal (9 mg/m², aproximadamente un tercio de la dosis humana) o de días alternos (4.2 mg/m², aproximadamente 0.14 veces la dosis humana recomendada) previo y durante el apareamiento. En ratas macho, la administración de vinorelbina dos veces por semana por 13 a 26 semanas a niveles de dosis de 2.1 y 7.2 mg/m² (aproximadamente 0.07 y 0.24 veces la dosis humana recomendada), respectivamente, resultó en espermatogénesis disminuida y secreción de la próstata/vesícula seminal.

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

Citotóxico potente, tener cuidado durante la manipulación. Utilizar guantes y gafas de seguridad. Deben utilizarse protección ocular adecuada, guantes descartables, máscara y delantal descartable.

El derrame o fuga eventual debe ser trapeado utilizando guantes protectores.

Todo contacto con los ojos debe ser estrictamente evitado: riesgo de irritación severa y aún ulceración de la córnea si la droga es rociada bajo presión. Lavado liberal inmediato del ojo con solución salina normal debe emprenderse si ocurre cualquier contacto.

Al finalizar, cualquier superficie expuesta debe ser limpiada a fondo y deben lavarse la cara y manos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de mayo de 2020