

## VINBLASTINA SULFATO 10 mg

PoLvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo prescripción médica

Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de vinblastina sulfato 10 mg contiene:

Vinblastina sulfato 10 mg

### INDICACIONES

Vinblastina está indicada en el tratamiento paliativo de los siguientes procesos:

- Neoplasias que responden frecuentemente:

– Enfermedad de Hodgkin generalizada (Fases III y IV, modificación de Ann Arbor del sistema de clasificación de Rye)
– Linfoma linfocítico (nodular y difuso, poco y bien diferenciado)
– Linfoma histiocítico
– Micosis fungoides (fases avanzadas)
– Carcinoma testicular avanzado
– Sarcoma de Kaposi
– Enfermedad de Letterer - Sive (histiocitosis X).

- Neoplasias que responden con menos frecuencia:

Coriocarcinoma resistente a otros quimioterápico.
Carcinoma de mama que no responde a la cirugía endocrina y al tratamiento hormonal adecuados

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

*Dosis de inicio:*

*Adultos:* conviene iniciar el tratamiento administrando una dosis intravenosa única de 3,7 mg/m² de superficie corporal (SC).

*Niños:* la dosis inicial para niños debe ser de 2,5 mg/m² de SC.

*Dosis de mantenimiento:*

Existen variaciones en la intensidad de la respuesta leucopénica consecutiva al tratamiento con vinblastina. Por esta razón, se recomienda administrar el sulfato de vinblastina intravenosamente con una frecuencia no superior a 1 semana, según las necesidades del paciente.

Un método simplificado para el incremento de dosis a intervalos siguientes se presenta en esta tabla de dosificación:

	Adultos	Niños
Primera dosis	mg / m2 sc <p>3.7</p>	mg / m2 sc <p>2.5</p>
Segunda dosis	5.5	3.75
Tercera dosis	7.4	5.0
Cuarta dosis	9.25	6.25
Quinta dosis	11.1	7.5

Después de cada administración, se debe realizar un recuento de glóbulos blancos para determinar la sensibilidad del paciente a la vinblastina.

La dosis no se debe incrementar por encima de aquella dosis que reduzca el contenido en leucocitos hasta aproximadamente 3.000 células/mm³. En algunos adultos se puede producir leucopenia con 3,7 mg/m²; no obstante, otros pacientes pueden requerir 11.1 mg/m² y muy raramente 18.5 mg/m². Sin embargo, para la mayoría de los pacientes adultos la dosis semanal será de 5.5 mg/m² - 7.4 mg/m².

Después de establecer la dosis de vinblastina que produce el grado de leucopenia mencionado anteriormente, se debe administrar semanalmente como dosis de mantenimiento, una dosis inmediatamente menor. Así el paciente recibe la dosis máxima que no produce leucopenia. Debe recalarse que:

NO SE DEBE ADMINISTRAR OTRA DOSIS DE VINBLASTINA HASTA QUE EL RE-

CUENTO DE LEUCOCITOS RETORNE AL MENOS A 4.000/mm³, INCLUSO AUNQUE HAYAN TRANSCURRIDO 7 DÍAS.

En algunos casos, se puede encontrar actividad oncolítica antes del efecto leucopéico. Cuando esto ocurre no hay necesidad de incrementar las dosis siguientes.

*Dosis máxima:*

El incremento de la dosis puede ser continuo hasta que se lleque a administrar una dosis máxima, que no debe exceder de 18.5 mg/m² de SC para los adultos o de 12.5 mg/m² de SC para los niños.

*Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento de mantenimiento depende de la enfermedad que se esté tratando y de la combinación de agentes antineoplásicos que se estén empleando.

No hay acuerdo sobre la duración del tratamiento de mantenimiento con el mismo protocolo para una enfermedad en particular. La quimioterapia prolongada para el mantenimiento de remisiones implica varios riesgos, entre los cuales están las enfermedades infecciosas graves, la esterilidad y, posiblemente, la aparición de otros cánceres mediante la supresión del mecanismo inmunológico. Sin embargo, si no se instaura un tratamiento de mantenimiento, algunos pacientes pueden experimentar una recidiva innecesaria; las remisiones completas en los pacientes con cáncer testicular, a menos que se mantengan durante un periodo no inferior a dos años, con frecuencia terminan en recidivas tempranas.

*Pruebas de laboratorio*

Como la toxicidad clínica que limita la dosis es resultado de la disminución de la cifra de leucocitos, es indispensable que se realice el recuento leucocitario, inmediatamente antes de administrar la dosis prevista de vinblastina. Tras la administración de vinblastina el paciente puede experimentar una disminución del número de leucocitos. El nadir de dicha disminución se observa entre 5 y 10 días después de administrar una dosis. Por lo general, la recuperación del nivel leucocitario que había antes del tratamiento, se observa entre 7 y 14 días después del tratamiento. Estos efectos son mayores cuando hay lesión de la médula ósea y también cuando se administran las dosis más altas recomendadas.

*Insuficiencia hepática y renal*

En pacientes con valores de bilirrubina sérica directa mayores de 3 mg/100ml, se recomienda disminuir la dosis de vinblastina al 50%. La dosis siguiente será determinada por la respuesta clínica y hematológica y por la tolerancia del paciente, con objeto de obtener unos resultados terapéuticos óptimos con los mínimos efectos adversos.

Como el metabolismo y la excreción son principalmente hepáticos, no se recomiendan ningún cambio en los pacientes con insuficiencia renal.

#### Forma de administración

Se puede inyectar la dosis de vinblastina (calculada para proporcionar la cantidad deseada) en el tubo de venoclisis o directamente en una vena. La inyección directa en una vena es muy apropiada para el tratamiento de pacientes ambulatorios.

La inyección debe completarse en aproximadamente un minuto. La dosis no se debe administrar por vía intravenosa 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 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 ocasiones celulitis y/o flebitis. Para reducir aún más la posibilidad de extravasación, 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 una 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 varicosidad.

#### CONTRAINDICACIONES

El sulfato de vinblastina está contraindicado en los casos siguientes:

-Pacientes que presenten hipersensibilidad a vinblastina o a cualquiera de sus excipientes

-Pacientes que tienen granulocitopenia significativa, a menos que ésta sea consecuencia de la enfermedad que está siendo tratada.

-No se debe emplear en presencia de infección bacteriana. Tales infecciones se deben llevar bajo control con antisépticos o antibióticos antes de iniciar el tratamiento con sulfato de vinblastina.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

**Advertencias:**
ESTA PREPARACIÓN ES EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO Y SÓLO DEBE SER EMPLEADO POR MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. LA ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE SULFATO DE VINBLASTINA HA RESULTADO SER LETAL.

Las jeringas que contienen este producto deben ser sobre-etiquetadas con una etiqueta con la siguiente leyenda: *“Advertencia: sulfato de vinblastina. No para uso Intratecal”*.

Si se administra de forma accidental cualquier alcaloide de la vinca por vía intratecal, es necesario realizar una intervención quirúrgica neurológica para evitar una parálisis ascendente letal. En un número muy reducido de pacientes, se consiguió soslayar la parálisis y muerte subsiguiente, pero no se evitaron las devastadoras consecuencias neurológicas y la recuperación posterior fue limitada.

En caso de que se administrase vinblastina por vía intratecal, de forma accidental, inmediatamente después de la inyección, se debe aplicar el siguiente tratamiento, que se basa en publicaciones sobre casos con supervivientes, relativos a otro alcaloide derivado de la vinca (sulfato de vincristina):

- Extraer la mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo que sea posible de forma segura, a través del acceso lumbar, sin comprometer la seguridad.

- Insertar un catéter epidural en el espacio subaracnoideo, a través del espacio intervertebral que se encuentra por encima del acceso lumbar, e irrigar el líquido cefalorraquídeo con solución de Ringer lactato. Se deberá disponer de plasma congelado y, si fuese posible, se añadirán 25 ml por cada litro de solución de Ringer lactato

- Insertar un drenaje o catéter intraventricular mediante neurocirugía y continuar con la irrigación de líquido cefalorraquídeo, con retirada de líquido a través del acceso lumbar conectado a un sistema de drenaje cerrado. La solución de Ringer lactato puede administrarse por infusión continua a 150 ml/hora o, si se ha añadido plasma congelado (tal como se recomienda en el punto 2), a 75 ml/hora.

Se deberá ajustar la tasa de infusión para mantener un nivel de proteínas del líquido espinal de 150 mg/dl. Además también se han empleado las siguientes medidas, aunque puede que no sean imprescindibles:
Se administraron 10 gramos de ácido glutámico por vía i.v. durante 24 horas, seguidos de tres dosis de 500 mg (1,5 g/día), por vía oral durante 1 mes.

Se administró ácido fólnico, por vía intravenosa, de la siguiente manera: 1) 100 mg en bolo; 2) después, por infusión, a razón de 25 mg/hora, durante 24 horas, y 3) por último, 25 mg cada 6 horas en bolo, durante una semana.

Se administró piridoxina a una dosis de 50 mg cada 8 horas, por infusión intravenosa durante 30 minutos. No está claro el efecto de estas medidas sobre la reducción de la neurotoxicidad.

##### Precauciones:

Como con otros agentes antineoplásicos, es sumamente importante que la aguja intravenosa esté bien colocada en la vena antes de inyectar el producto, ya que la vinblastina puede producir reacción local grave al extravasarse. Si esto ocurriera, se debe interrumpir inmediatamente la inyección y cualquier porción restante de la dosis se debe introducir en otra vena. Se ha empleado inyección local de hialuronidasa con aplicación de calor moderado en el lugar de extravasación, para dispersar el fármaco y minimizar el malestar y la posibilidad de lesión tisular (celulitis).

La toxicidad de vinblastina puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática.

La leucopenia (granulocitopenia) puede alcanzar niveles peligrosamente bajos tras la administración de las dosis más altas recomendadas. Por ello es importante seguir la pauta posológica recomendada en *Posología y forma de administración*.

Si una dosis de sulfato de vinblastina produce una leucopenia menor de 2.000 glóbulos blancos por mm³, se deberá observar cuidadosamente al paciente para descubrir cualquier sintoma de infección hasta que la cifra de leucocitos llegue a un nivel de seguridad.

Cuando existan caquexia y áreas ulceradas de la piel, la vinblastina puede producir una respuesta leucopénica más intensa. Por consiguiente, su uso se debe evitar en personas de edad avanzada afectadas por estas condiciones.

En pacientes con infiltración celular cancerosa de la médula ósea, el recuento de plaquetas y leucocitos, a veces, disminuye bruscamente después de la administración de dosis moderadas de sulfato de vinblastina. No es aconsejable un uso posterior del medicamento en tales pacientes.

Se han descrito casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones han tenido lugar con más frecuencia cuando el alcaloide de la vinca se ha empleado en combinación con mitomicina C y, podría ser necesario un tratamiento agresivo, particularmente cuando existen antecedentes de disfunción pulmonar. Pueden comenzar a los pocos minutos o tras varias horas después de inyectar la vinca y se pueden manifestar hasta dos semanas después de haber administrado la dosis de mitomicina. Puede presentarse disnea progresiva que requiera tratamiento crónico. No se debe volver a administrar vinblastina.

La toxicidad neurológica y la estomatitis aunque no son habituales ni permanentes, pueden ocasionar incapacidad.

No es aconsejable el uso diario de pequeñas cantidades de vinblastina durante periodos prolongados, aunque la dosis total semanal puede ser similar a la recomendada. El efecto terapéutico observado ha sido leve o nulo cuando se han utilizado estos regímenes. Es muy importante adherirse estrictamente al plan posológico recomendado. Cuando se administraron cantidades superiores a la dosis semanal recomendada, fraccionadas en siete dosis diarias, durante periodos largos, se presentaron convulsiones, lesión intensa y permanente del sistema nervioso central e incluso muerte. Debe evitarse la contaminación ocular con la inyección de sulfato de vinblastina. Si se produce una contaminación accidental, se puede producir una irritación grave o ulceración corneal. El ojo afectado se debe irrigar completamente con agua abundante de forma inmediata, evitando la presión sobre el globo ocular.

Las soluciones de sulfato de vinblastina con o sin conservantes no se deben mezclar en el mismo recipiente con otros compuestos químicos.

Siempre que lo permitan, la solución y el envase, y antes de su administración, los medicamentos para uso parenteral se deben examinar visualmente, para comprobar que no tienen partículas ni han sufrido decoloración.

*Advertencias adicionales para los pacientes*

Es importante que se recuerde al paciente que:

Comuniqué inmediatamente a su médico la aparición de faringitis, fiebre, escalofríos o úlceras. Evite el estreñimiento. Puede sufrir alopecia; el cabello volverá a crecer y recuperará la misma cantidad que antes del tratamiento con sulfato de vinblastina, aunque continúe con el mismo.

Puede sentir dolor de mandíbulas y dolor de los órganos que contengan el tejido tumoral. Se cree que es posible que sea debido a la hinchazón del tejido tumoral, a medida que responde al tratamiento.

Se pueden presentar náuseas y vómitos, aunque no es habitual. Debe notificar a su médico cualquier otro acontecimiento adverso.

##### INTERACCIONES

Fenitoína: La administración oral o intravenosa simultánea de fenitoína y combinaciones de quimioterapia antineoplásica que incorporaban sulfato de vinblastina, redujo los niveles plasmáticos del anticonvulsivo e incrementó la actividad anticonvulsiva. El ajuste de la dosis se debe basar en la determinación seriada de los niveles sanguíneos. El papel del sulfato de vinblastina en esta interacción no se ha determinado con certeza. La interacción puede provenir, tanto de la disminución de la absorción de fenitoína como del aumento de la tasa de metabolismo y eliminación.

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

Se han descrito casos de disnea aguda y espasmo bronquial severo después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones han tenido lugar más

