



EE-VIN 05/04

**VINKEBIR 10 mg
VINORELBINA 10 mg / 1 ml**Industria Argentina
Vinorelbina Bitartrato Inyectable
Venta Bajo Receta Archivada**Cada frasco-ampolla de VINKEBIR 10 mg contiene:**VINORELBINA (como Bitartrato de Vinorelbina) 10 mg
Agua para Inyectables c.s.p 1 ml**VINKEBIR 50 mg
VINORELBINA 50 mg / 5 ml**Industria Argentina
Vinorelbina Bitartrato Inyectable
Venta Bajo Receta Archivada**Cada frasco-ampolla de VINKEBIR 50 mg contiene:**VINORELBINA (como Bitartrato de Vinorelbina) 50 mg
Agua para Inyectables c.s.p 5 ml**Presentación:**

Envases Vial monodosis de 50 mg / 5 ml

Acción terapéutica:

Agente Quimioterápico para el Cáncer.

INDICACIONES

VINKEBIR está indicado, como agente único o conjuntamente con Cisplatino, para el tratamiento de primera línea de pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón no de células pequeñas (NSCLC) avanzado y no operable. En pacientes con NSCLC en estado IV, VINKEBIR se indica como agente único o conjuntamente con Cisplatino. En NSCLC estado III, VINKEBIR se indica conjuntamente con Cisplatino.

DOSIFICACION

Generalmente la dosis inicial de VINKEBIR es 30 mg / m² administrado semanalmente. El método recomendado de administración es una inyección intravenosa en un lapso de 6 a 10 minutos. En ensayos controlados, VINKEBIR como agente único fue administrado semanalmente en dosis progresivas o hasta la dosis que limitaba toxicidad. VINKEBIR fue utilizado en la misma dosis conjuntamente con 120 mg / m² de Cisplatino, administrado los días 1 y 29 cada seis semanas. No se requiere ningún ajuste de dosis por insuficiencia renal. Si se desarrolla neurotoxicidad moderada o severa, VINKEBIR debe ser discontinuado. La dosificación se debe ajustar según toxicidad hematológica o la insuficiencia hepática, en cualquier caso se debe disminuir la dosis.

Pacientes con problemas hematológicos: El recuento de granulocitos debe ser ≥ 1000 células/mm³ antes de la administración de VINKEBIR. Los ajustes en la dosificación de VINKEBIR se deben basar en el recuento de granulocitos obtenido en el día del tratamiento según:

Recuento	Dosis (mg / m ²)
< 1000	No Administrar
Entre 1000 y 1499	15
≥ 1500	30

Nota: Para los pacientes que durante el tratamiento con VINKEBIR han experimentado fiebre y / o sepsis durante la granulocitopenia o tomaron dos dosis semanales consecutivas debido a la granulocitopenia, las dosis subsiguientes de VINKEBIR deben ser:
22,5 mg / m² para Recuentos de Granulocitos: 1500 células / mm³,
11,25 mg / m² para Recuentos de Granulocitos: 1000 a 1499 células / mm³.

Pacientes con deterioro hepático: VINKEBIR se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática. En los pacientes que desarrollan hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con VINKEBIR, la dosis se debe ajustar según Bilirrubina Total:

Bilirrubina Total (mg / dl)	Dosis (mg / m ²)
≤ 2.0	30
Entre 2.1 a 3.0	15
> 3.0	7,5

Modificación de la dosis para toxicidad hematológica e insuficiencia hepática simultáneamente: En pacientes con toxicidad hematológica e insuficiencia hepática, debe ser administrada la dosis más baja de las determinadas en cada caso antes explicado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades: La VINORELBINA es un alcaloide de la vinca que interfiere en el ensamblaje de los microtúbulos. Los alcaloides de la vinca son compuestos estructuralmente similares que comprenden dos unidades policíclicas, vindolina y catarantina. La actividad antitumoral de la Vinorelbina se piensa que se debe principalmente a la inhibición con la tubulina. Como otros alcaloides de la vinca, la Vinorelbina también puede interferir con: el Metabolismo de Aminoácido, A.P. cíclico y del glutatión; la actividad ATPasa, transporte de Ca²⁺ dependiente de Calmodulina; la respiración celular; la biosíntesis de Ácidos Nucleicos y Lípidos. En placas tectales intactas de embriones de ratón, la Vinorelbina, la Vincristina y Vinblastina inhibieron la formación de microtúbulos durante la Mitosis en la misma concentración (2µM), induciendo un bloqueo de células en la Metafase. La Vincristina produjo la despolimerización de los microtúbulos axonales en 5µM, pero Vinblastina y Vinorelbina no tenían este efecto hasta concentraciones de 30µM y de 40µM, respectivamente. Estos datos sugieren la selectividad relativa de la Vinorelbina para los microtúbulos mitóticos.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la Vinorelbina fue estudiada en 49 pacientes que recibieron dosis de 30 mg/m² en cuatro ensayos clínicos. Las dosis fueron administradas por infusión durante 15-20 minutos a velocidad constante. Después de la administración intravenosa, la concentración de Vinorelbina en plasma decae de una manera trifásica. La disminución rápida inicial representa sobre todo la distribución de la droga a los compartimentos periféricos seguida por fases subsiguientes del metabolismo y la excreción de la droga. La fase terminal prolongada es debido al eflujo relativamente lento de Vinorelbina de los compartimentos periféricos. El promedio de la vida media de la fase terminal es de 27,7 a 43,6 horas y el clearance plasmática es de 0,97 a 1,26 L/hora por kilogramo. El volumen de distribución del estado estacionario (V_{ss}) tiene valores desde 25,4 a 40,1 L/kg. Vinorelbina demostró alta unión a plaquetas y a linfocitos humanos. La fracción libre es aproximadamente 0,11 en pool de plasma humano en un rango de concentraciones de 234 a 1169 ng / ml. La unión de Vinorelbina no es alterada en presencia de Cisplatino, de 5-fluorouracilo o de Doxorubicina. Vinorelbina experimenta substancial eliminación hepática en seres humanos, con grandes cantidades recuperadas en heces después de la administración intravenosa a seres humanos. El metabolito deacetilvinorelbina, ha demostrado poseer actividad antitumoral. Este metabolito se ha detectado, pero no se ha cuantificado, en plasma humana. No se han evaluado los efectos de la disfunción renal o

hepática en la disposición de Vinorelbina, pero basándose en la experiencia con otros alcaloides antitumorales de la vinca, se recomiendan ajustes de la dosis para los pacientes con la función hepática deteriorada (véase la DOSIFICACIÓN Y LA ADMINISTRACIÓN). La disposición de Vinorelbina radiactiva administrada por vía intravenosa fue estudiada en un número limitado de pacientes. Aproximadamente el 18% de la dosis administrada fue recuperada en la orina y el 46% en las heces. La recuperación incompleta en seres humanos es congruente con resultados obtenidos en animales donde la recuperación es incompleta. Un estudio separado de la excreción urinaria de la Vinorelbina que usaba un método analítico cromatográfico específico mostró que el 10,9% ± 0,7% de una dosis de 30 mg / m² por vía intravenosa fue excretado sin cambio en la orina. La farmacocinética de Vinorelbina no es influenciada por la administración simultánea de Cisplatino con VINKEBIR (véase INTERACCIONES CON DROGAS).

CONTRAINDICACIONES

La administración de VINKEBIR está contraindicada en pacientes con recuentos de granulocitos < 1000 células / mm³, previamente al tratamiento (véase ALERTAS).

REACCIONES ADVERSAS

La granulocitopenia es la principal toxicidad limitante de la dosis de VINKEBIR. Se requieren ajustes de la dosis para la toxicidad hematológica y la insuficiencia hepática (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Los datos en la siguiente tabla se basan en la experiencia de 365 pacientes (143 pacientes con NSCLC; 222 pacientes con cáncer de mama avanzado) tratado con VINKEBIR IV como agente único en tres estudios clínicos. El esquema de dosificación en cada estudio era 30 mg / m² de VINKEBIR semanalmente. Resumen de Efectos Adversos en 365 pacientes que reciben como agente único VINKEBIR.

Efecto adverso	Todos los pacientes (n=365) % de Incidencia	NSCLC (n=143) % de Incidencia
Médula		
< 2000 células/mm ³	90	80
< 500 células/mm ³	36	29
< 4000 células/mm ³	92	81
< 1000 células/mm ³	15	12
< 100.000 células/mm ³	5	4
< 50.000 células/mm ³	1	1
< 11 g / dl	83	77
< 8 g / dl	9	1
Hospitalizaciones debido a las complicaciones Granulocitopénicas	9	8

	Incidencia de todos los grados		Incidencia del Grado 3		Incidencia del Grado 4	
	Todos los pacientes	NSCLC	Todos los pacientes	NSCLC	Todos los pacientes	NSCLC
Elevaciones de la Química Clínica						
Bilirrubina Total (n=145)	13	9	4	3	3	2
SGOT (n=346)	67	54	5	2	1	1
General						
Astenia	36	27	7	5	0	0
Reacciones en el Sitio de la Inyección	28	38	2	5	0	0
Dolor en el Sitio de la Inyección	16	13	2	1	0	0
Flebitis	7	10	< 1	1	0	0
Digestivo						
Náuseas	44	34	2	1	0	0
Vómitos	20	15	2	1	0	0
Estreñimiento	35	29	3	2	0	0
Diarrea	17	13	1	1	0	0
Neuropatía Periférica	25	20	1	1	< 1	0
Disnea	7	3	2	2	1	0
Alopecia	12	12	≤1	1	0	0

Hematológicos: La granulocitopenia es la toxicidad principal que limita la

dosis de VINKEBIR, generalmente es reversible y no acumulativo en el tiempo. Los nadires de granulocitos se observaron de 7 a 10 días después de la dosis, con recuperación de granulocitos generalmente en el plazo de los 7 a 14 días siguientes. La granulocitopenia dio lugar a hospitalizaciones por fiebre y/o sepsis en 8% de los pacientes. Las muertes sépticas ocurrieron en aproximadamente 1% de los pacientes. No se utilizaron factores hematológicos del crecimiento en forma profiláctica rutinariamente con VINKEBIR. Si médicamente es necesario, los factores del crecimiento se pueden administrar en las dosis recomendadas no antes de 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. Los factores del crecimiento no se deben administrar en el período de 24 horas ante la administración de la quimioterapia. El 1% de los pacientes sufrió anemia de grado 3 ó 4, aunque productos de la sangre fueron administrados al 18% de los pacientes que recibieron VINKEBIR. El 1% de los pacientes sufrió trombocitopenia de grado 3 ó 4.

Neurológicos: La toxicidad neurológica más frecuentemente señalada fue la neuropatía periférica suave a moderada manifestada por parestesia e hipoestesia. La pérdida de reflejos profundos del tendón ocurrió en menos del 5% de los pacientes. El desarrollo de neuropatía periférica severa era infrecuente (1%) y generalmente reversible.

Piel: La alopecia fue señalada en 12% de los pacientes y era generalmente suave. Como otros alcaloides antitumorales de la vinca, VINKEBIR es un vesicante moderado. Las reacciones del sitio de la inyección, incluyendo eritema, dolor en el sitio de la inyección, y decoloración de la piel ocurrieron en aproximadamente un tercio de los pacientes; 5% eran severos. La flebitis química a lo largo de la vena próxima al sitio de la inyección fue señalada en 10% de los pacientes.

Gastrointestinales: Se observaron náuseas suaves a moderadas en 34% de los pacientes tratados con VINKEBIR; las náuseas severas eran infrecuentes (<2%). La administración profiláctica de antieméticos no es rutinaria en los pacientes tratados con VINKEBIR como único agente. Debido a la baja incidencia de náuseas y vómitos severos con VINKEBIR como único agente, generalmente no se requiere el uso de los antagonistas de la serotonina. Se observó estreñimiento en el 29% de pacientes, con ileo paralítico en 1%. Menos del 20% de los pacientes sufrió vómitos, diarrea, anorexia y estomatitis generalmente suaves ó moderados.

Hepáticos: Las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas fueron señaladas sin síntomas clínicos.

Cardiovasculares: El dolor de pecho fue señalado en 5% de los pacientes. La mayoría de los informes de dolor de pecho fueron en los pacientes que tenían una historia de la enfermedad cardiovascular ó tumor dentro del pecho. Raramente se informó de infarto de miocardio.

Pulmonares: Se observó acortamiento de la respiración en 3% de los pacientes; severo 2% (véase PRECAUCIONES GENERALES). Los cambios pulmonares intersticiales fueron documentados en algunos pacientes.

Otros: La fatiga ocurrió en 27% de los pacientes. Era generalmente suave ó moderada pero tendió para aumentar con la dosificación acumulativa. Otras toxicidades que han estado señaladas en menos que el 5% de pacientes incluyen dolor, mialgia, artralgia y erupción en la mandíbula. La cistitis hemorrágica y el síndrome de la secreción inadecuada de ADH: cada uno fue señalado en <1% de los pacientes.

Uso en combinación: En un estudio seleccionado al azar, 206 pacientes recibieron tratamiento con VINKEBIR más Cisplatino y 206 pacientes recibieron VINKEBIR como único agente. El perfil de la toxicidad del Cisplatino se conoce. La incidencia de náuseas y vómitos severos fue 30% para VINKEBIR / Cisplatino, comparado a < 2% para VINKEBIR como único agente. Cisplatino no parecía aumentar la incidencia de la neurotoxicidad observada con VINKEBIR como único agente. Sin embargo, la mielosupresión, específicamente granulocitopenia, de grado 3 y 4, era mayor con la combinación de VINKEBIR/Cisplatino (79%) que VINKEBIR como único agente (53%). La incidencia de fiebre y de infección puede aumentar con la combinación.

Observado durante la práctica clínica: Además de los efectos adversos señalados de ensayos clínicos, los efectos siguientes se han identificado durante el uso de VINKEBIR. No pueden realizarse estimaciones de la frecuencia porque están señalados voluntariamente en una población de tamaño desconocido. Estos efectos se han elegido debido a su frecuencia ó