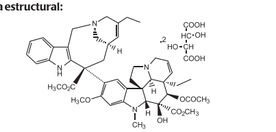
# Vinorel®

**VINORELBINA**
**SOLUCIÓN INYECTABLE**
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**
**INDUSTRIA ARGENTINA**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

| | | |
|---|---|---|
| Cada frasco ampolla de Vinorel® de | 10 mg | 50 mg |
| Contiene: | | |
| Vinorelbina | 10 mg | 50 mg |
| (como tartrato de vinorelbina) | | |
| Agua para inyección c.s.p. | 1 ml | 5 ml |

**Fórmula estructural:**



**INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO**
**VINOREL®** (Solución inyectable INTRAVENOSA)
**Acción Terapéutica:** Antineoplásico.
**Código ATC: L01 CA04**
**INDICACIONES**
**-Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas:** está indicado como agente único o en combinación con Cisplatino, para el tratamiento de primera línea de pacientes ambulatorios con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, avanzado o no resecable (NSCLC). La vinorelbina está indicada como agente único en NSCLC en estadio IV y en combinación con cisplatino en NSCLC en estadios III ó IV.
**-Tratamiento del carcinoma de mama:** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que no han respondido a la quimioterapia estándar de primera línea para enfermedad metastásica. La vinorelbina también está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han presentado recidiva dentro de los 6 meses de terapia adyuvante basada en antraciclinas.
**-Tratamiento del cáncer prostático hormono-refractario:** especialmente en la combinación con una terapia corticotico-esteroidea mediante una dosificación oral baja, o con Estramustina.
**-Carcinoma Cervical:** La vinorelbina está indicada como una opción de tratamiento para el carcinoma cervical progresado o recaído a una primera línea de quimioterapia convencional indicada en esta patología.
**-Carcinoma epitelial de ovario:** La vinorelbina está indicada como una opción de tratamiento para el carcinoma cervical progresado o recaído a una primera línea de quimioterapia convencional indicada en esta patología.

**FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA:**
Nota: la información Farmacocinética de vinorelbina fue analizada en estudios preclínicos en animales y en pacientes enrolados en distintos ensayos clínicos. Las concentraciones de vinorelbina y sus metabolitos en los líquidos biológicos han sido determinadas midiendo la radioactividad total, por medio de radioinmunoensayo, y mediante cromatografía líquida de alta performance (HPLC). La mayoría de los estudios tempranos incluyeron el ensayo de radioactividad total, que media tanto la vinorelbina sin alterar como todos los metabolitos que retienen la cantidad marcada. El ensayo de radioactividad total es altamente sensible, pero carece de la especificidad necesaria para los estudios de farmacocinética. El radioinmunoensayo fue usado primariamente en estudios en animales y en algunos estudios clínicos tempranos. Aunque el radioinmunoensayo es más específico que medir la radioactividad total, existe sensibilidad cruzada con los metabolitos de la estructura del anillo de vindolina. Se desarrollaron tres métodos de HPLC para analizar la vinorelbina. El HPLC tiene especificidad completa para la droga madre y permite la medición de sus metabolitos. De este modo, se piensa que los estudios clínicos en los que se utiliza el HPLC proveen las estimaciones farmacocinéticas más valederas para vinorelbina.
**Características fisicoquímicas:**
Origen: la vinorelbina es un alcaloide de la Vinca semisintético, derivado de vinblastina. Difiere en su estructura de otros alcaloides de la Vinca en que contiene una estructura de anillos de catarantina de 8 miembros, mientras que vincristina y vinblastina contienen una estructura de anillos de catarantina de 9 miembros.
Peso molecular: 1079,13.



Mecanismo de acción/efecto: los alcaloides de la vinca parecen ejercer su actividad antitumoral uniéndose a tubulina con alta afinidad. Existen dos tipos de tubulina, alfa y beta, como dímeros que polimerizan para formar microtúbulos, con los cuales están constituidas muchas estructuras celulares, incluyendo el huso mitótico. Las funciones celulares de los microtúbulos incluyen neurotransmisión y mitosis. Los alcaloides de la vinca son agentes ciclo celular específicos que detienen la mitosis interfiriendo con el ensamble de los microtúbulos e induciendo la despolarización de los mismos. Como otros alcaloides de la vinca, vinorelbina también interfiere en el metabolismo de aminoácidos, adenosina monofosfato cíclica (cAMP), y glutatión; con la actividad de adenosinatrifosfatasa por transporte de calcio calmodulina/dependiente; con la respiración celular; y con los ácidos nucleicos y biosíntesis de lípidos.
Se cree que todos los alcaloides de la vinca poseen mecanismos de acción levemente diferentes debido en parte a diferencias en su interacción con proteínas asociadas a microtúbulos, las que se piensa modifican la interacción de los alcaloides de la vinca con la tubulina. Se han informado por lo menos dos sitios de fijación de los alcaloides de la vinca a la tubulina: un sitio con alta afinidad, que es el responsable de la actividad de despolarización, y un sitio con poca afinidad que induce el desenrrollamiento de los microtúbulos y la formación espiral. Los investigadores encontraron que vinorelbina era tan activa como vinblastina y vincristina en la inducción del ensamble de tubulina in vitro, pero fue sólo ineficiente en la formación del espiral. Esta observación condujo a la hipótesis de que vinorelbina puede tener un mecanismo de acción que difiere levemente del de otros alcaloides de la vinca y puede ser potencialmente menos tóxica.
Vinorelbina parece tener actividad selectiva contra de los microtúbulos mitóticos. Los investigadores compararon el efecto de vinorelbina, vinblastina, y vincristina sobre los microtúbulos mitóticos y axonales en embriones de ratón post-implantación en el período temprano de desarrollo neuronal. La actividad mitótica de los microtúbulos parece estar correlacionada con la actividad antitumoral, mientras que se piensa que la actividad axonal de los microtúbulos está correlacionada con la neurotoxicidad. A bajas concentraciones (2 micromolar), vincristina, vinblastina, y vinorelbina inhibieron el ensamble del huso deteniendo la división celular en metafase. A mayores concentraciones (25 micromolar) sólo vinorelbina detiene la mitosis en profase. La depolimerización de los microtúbulos axonales fue dependiente de la concentración y se produjo a concentraciones marcadamente más altas de vinorelbina (40 micromolar) que de vincristina (5 micromolar) o vinblastina (30 micromolar); presumiblemente esto sucede por la disminuida toxicidad de vinorelbina. Es necesaria una investigación posterior que describa claramente la interacción de vinorelbina con la tubulina y determinar la relevancia clínica de su actividad.
Distribución: estudios preclínicos de distribución tisular en ratones, ratas, y monos, demostraron que la vinorelbina marcada era ampliamente distribuida en el cuerpo después de la administración intravenosa. Se encontraron grandes cantidades de radioactividad en bazo, hígado, riñones, pulmones, y timo; moderadas cantidades en corazón y músculos, y mínimas cantidades en grasa, cerebro, y médula ósea.
En hepatocitos humanos, el grado de acumulación celular de los alcaloides de la vinca aumenta con el aumento de la liposolubilidad del compuesto. Ya que vinorelbina es uno de los alcaloides de la vinca más liposoluble, existe una rápida captación y extensa distribución en células. Mediciones realizadas en tejido pulmonar humano mostraron que vinorelbina posee hasta 300 veces más concentración en pulmón que en suero.
Unión a proteínas: vinorelbina se une altamente a las plaquetas y linfocitos, y se une también a alfa1-glucoproteína, albúmina, y lipoproteínas. En un estudio en 24 pacientes con cáncer, la unión sérica de vinorelbina promedió entre 79,6 a 91,2%. La fracción de vinorelbina sin unirse promedió 0,135 (rango de 0,088 a 0,204). Debido a su alta unión a plaquetas, la fracción unida en sangre fue 98,3%. Es improbable que la administración concurrente de otros agentes antineoplásicos sea causa de desplazamiento de vinorelbina de sus sitios de unión en plasma. En suero control, la unión a proteínas (85,2%) no fue significativamente diferente de la unión en presencia de 5-fluorouracilo (87,4%), doxorubicina (85%), o cisplatino (85,6%).
Biotransformación: hepática: inicialmente se sugirió un metabolito de la vinorelbina mediante estudios in vitro que usaron fracciones subcelulares hepáticas humanas, e identificaron 2 metabolitos. La radiocromatografía de la orina y las muestras fecales mostraron por lo menos 3 metabolitos de vinorelbina sin identificar luego de la administración intravenosa y oral del agente a pacientes con cáncer. Se desarrolló un método por HPLC para medir los dos metabolitos más probables de vinorelbina, vinorelbina N-óxido y deacetil-vinorelbina. Aunque vinorelbina N-óxido parece ser inactivo, evidencias indican que deacetil-vinorelbina posee actividad farmacológica similar a la de vinorelbina. De cualquier modo, este hallazgo debe tener una mínima significancia clínica, ya que un estudio farmacocinético en 20 pacientes que recibieron vinorelbina intravenosa no reveló vinorelbina N-óxido en suero ni en orina, ni tampoco deacetil-vinorelbina en suero. De todos modos, se encontró una pequeña cantidad en orina de deacetil-vinorelbina.
Vida media: existe una fase terminal prolongada debida al eflujo relativamente lento de vinorelbina desde los compartimientos periféricos, cuyos resultados en una vida media de fase terminal extensa, con un valor promedio de 27,7 a 43,6 horas.
Eliminación: estudios preclínicos en animales indicaron que la vinorelbina y sus metabolitos son excretados en la bilis. Se encontraron cantidades significativas de vinorelbina y sus metabolitos en heces de todas las especies estudiadas y en la bilis de ratas con cánulas después de la administración intravenosa de vinorelbina. Los investigadores usaron un método por HPLC para estudiar la excreción biliar de vinorelbina en cerdos enanos después de la administración de dosis comparables a las utilizadas en humanos y se encontró que el 25,8 % de la dosis de vinorelbina fue excretada sin alterar en la bilis. Se encontraron bajas cantidades de deacetilvinorelbina (<5%), y el tratamiento de la orina con beta-glucuronidasa no indicó glucuronización de vinorelbina. Más probablemente, la excreción biliar también se produjo en humanos, ya que, como se menciona más arriba, un gran porcentaje de vinorelbina marcada administrada por vía intravenosa se elimina en las heces.



**Propiedades farmacodinámicas**
**Grupo farmacoterapéutico:** alcaloides de la vinca.
La vinorelbina es un fármaco citostático, antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca. A diferencia de todos los demás alcaloides de la vinca, se modificó estructuralmente la unidad de catarantina de Vinorelbina. A nivel molecular actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el sistema microtubular de la célula. Bloquea la polimerización de la tubulina y se une preferentemente a microtúbulos mitóticos, mientras que sobre los microtúbulos axonales solamente actúa en altas concentraciones. La inducción de la espiralización de túbulos es inferior a aquellos producidos por la vincristina.
La vinorelbina bloquea la mitosis en fase G2-M y causa la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.
Los estudios clínicos existentes a la fecha muestran para el cáncer de pulmón inoperable de células no pequeñas una tasa de respuesta promedio de 17-23% en la monoterapia. Un estudio abierto multidisciplinario de más de 600 pacientes (86% fase IIIb y IV) mostró una tasa de respuesta del 28% en la combinación con cisplatino.
En los estudios de fase 2, bajo la monoterapia con Vinorelbina en el 32% de los pacientes con cáncer de próstata hormonal refractario se logró eficacia clínica y en la combinación con Estramustina una respuesta al PSA (antígeno prostático específico) (reducción ≥ 50%) en el 24-71% de los pacientes.
En un estudio randomizado de Fase 3 se les administró a 451 pacientes ya sea una combinación de Vinorelbina y una terapia hormonal de segunda línea o una sola terapia hormonal. Para la combinación con Vinorelbina se observaron diferencias estadísticas significativas respecto de la respuesta de los valores de PSA (30,1% vs 19,2%) y de la mejoría clínica (30,5% vs. 19,2%). Con Vinorelbina se pudo lograr una clara extensión del período de sobrevida libre de progresiones (con igual tiempo total de sobrevida).

**PRECAUCIONES A CONSIDERAR**
**Carcinogenicidad/Mutagenicidad**
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con vinorelbina.
**Mutagenicidad:** estudios in vivo mostraron que la vinorelbina afectó el número de cromosomas y posiblemente la estructura (poliploidía en células de médula ósea en hamsters chinos y un test positivo en micronúcleos en ratones). Los resultados de los estudios de Ames fueron negativos y fueron inconclusos en los ensayos de Locus TK de linfoma de ratón.
**Embarazo/Reproducción**
**Fertilidad:** estudios en ratas a las que se les administró 9 mg/m$^2$ de superficie corporal (aproximadamente 1/3 de la dosis humana) 1 vez a la semana ó 4,2 mg/m$^2$ (aproximadamente 1/7 de la dosis humana) antes y durante el apareamiento no encontró efecto significativo sobre la fertilidad. No obstante estudios en ratas machos a los que se les administró 2,1 y 7,2 mg/m$^2$ (aproximadamente 1/15 y 1/4 la dosis humana respectivamente) 2 veces a la semana por 13 ó 26 semanas encontró disminución en la espermatogénesis y de la secreción prostática y de la vesícula seminal.
**Embarazo:** no se han realizado estudios en humanos.
Se ha demostrado que vinorelbina es embriotóxica y/o fetotóxica en animales; dosis de vinorelbina no tóxicas para las madres, causaron una reducción en el peso fetal y retraso en la osificación. De todos modos, vinorelbina no ha demostrado ser teratogénica. Se debe informar a las mujeres en edad reproductiva acerca del riesgo potencial para el feto, si quedan embarazadas durante la terapia con vinorelbina. También se les debe avisar que eviten quedar embarazadas durante la terapia con vinorelbina.
**Lactancia:** no se sabe si la vinorelbina se distribuye en la leche materna. De todos modos, debido al potencial de vinorelbina de causar serias reacciones adversas en los lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia en mujeres que reciben terapia con vinorelbina.
**Pediátricas:** estudios apropiados que relacione la edad con los efectos de la vinorelbina no han sido realizados en la población pediátrica. La seguridad y eficacia en niños no han sido establecidas.
**Geriátricas:** aproximadamente 1/3 de los pacientes que han participado en estudios clínicos que se han realizado en América del Norte fueron mayores de 65 años de edad. Aunque este grupo de pacientes experimentó un leve incremento en leucopenia y granulocitopenia grado 3 y 4 comparadas con pacientes menores de 65 años de edad, el perfil total de seguridad y eficacia antitumoral no fue significativamente diferente para los pacientes de más edad. Además, el examen de los parámetros farmacocinéticos de los ensayos clínicos no sugirió ninguna diferencia en el metabolismo de las drogas en pacientes mayores. Como resultado, no se recomiendan ajustes de la dosis específicos para pacientes geriátricos. El perfil de seguridad de vinorelbina sugiere que ésta puede ser particularmente bien tolerada por los pacientes mayores, ya que esta población es típicamente intolerante a los efectos colaterales severos.
**Odontológicas:** los efectos leucopénicos y trombocitopénicos de vinorelbina pueden ocasionar una mayor incidencia de ciertas infecciones microbianas de la boca, retraso en las cicatrizaciones, y hemorragia gingival. Si se produce leucopenia o trombocitopenia, el trabajo odontológico debe ser postergado hasta que los recuentos sanguíneos hayan retornado a la normalidad. Los pacientes deben ser instruídos para una adecuada higiene oral, incluyendo la precaución con el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental, y escarbadientes.
Interacción con drogas y/o problemas relacionados: las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica. Las combinaciones conteniendo alguno de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con este medicamento:
**-Medicamentos que causan discrasias sanguíneas:** los efectos leucopénicos de la vinorelbina pueden estar incrementados con la terapia concurrente o reciente si estos medicamentos causan los mismos efectos; el ajuste de la dosis de vinorelbina, si es necesario, debe estar basado en el recuento sanguíneo.
**-Depresores de la médula ósea, radioterapia:** el uso simultáneo puede elevar los efectos depresores de la médula ósea de estos medicamentos y de la radioterapia.



**-Cisplatino:** aunque la farmacocinética de vinorelbina no está influenciada por la administración conjunta de cisplatino, la incidencia de toxicidad, especialmente granulocitopenia, con la combinación de cisplatino y vinorelbina es significativamente más alta que con vinorelbina sola.
**-Mitomicina:** se han observado reacciones pulmonares agudas con la administración de vinorelbina en combinación con mitomicina; la vinorelbina, debería ser administrada con precaución en combinación con mitomicina.
**-Vacunas a virus muertos:** debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con vinorelbina, la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor utilizado, la enfermedad subyacente, y otros factores; y se estima que varía entre 3 meses a un año.
**-Vacunas a virus vivos:** debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con vinorelbina, el uso concurrente con una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, puede aumentar los efectos colaterales / adversos del virus de la vacuna, y/o puede disminuir la respuesta anticuerpo del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe ser tomada sólo con extrema precaución después de una revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y sólo con el conocimiento y el consentimiento del médico a cargo de la terapia con vinorelbina. El intervalo entre la interrupción de los medicamentos que causan inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicamento inmunosupresor utilizado, la enfermedad subyacente, y otros factores; se estima que varía entre 3 meses y un año. Los pacientes con leucemia en remisión no deberían recibir vacunas a virus vivos hasta por lo menos 3 meses después de su última quimioterapia. La vacunación con la vacuna oral para el poliovirus debe ser postergada en personas en estrecho contacto con el paciente, especialmente miembros de la familia.
**Alteraciones de los valores de laboratorio:**
Lo siguiente ha sido seleccionado en base a su potencial significancia clínica.
Con valores de pruebas de fisiología y de laboratorio: alanino aminotransferasa (ALT[SGPT]), fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa (AST[SGOT]) (pueden estar aumentados los valores); bilirrubina sérica (las concentraciones pueden estar aumentadas).
Nota: se informaron aumentos transitorios en los valores de alanino aminotranferasa y aspartato aminotranferasa en aproximadamente 50% de los pacientes, pero los pacientes con valores de enzimas hepáticas elevadas fueron típicamente asintomáticos y no requirieron interrupción de la terapia. Un efecto algo mayor se observó en las concentraciones de bilirrubina total, con 6% de los pacientes que desarrollaron concentraciones de grado 3 ó 4 de severidad. Aunque el tratamiento con vinorelbina pueda haber contribuido a estos aumentos en las concentraciones de bilirrubina, estas anormalidades también pueden estar relacionadas a la progresión de la enfermedad en el hígado.
**Contraindicaciones:** Las siguientes contraindicaciones han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica.
**Mielosupresión:** (la administración de vinorelbina no se recomienda si el recuento de granulocitos antes del tratamiento fuese de 1000-1500 cel/mm$^3$; al igual que con otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina no debe ser usada en pacientes que padezcan granulocitopenia o trombocitopenia severas (inducidas por esta medicación); varicela existente o reciente, incluyendo exposición reciente al herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada); infección, granulocitopenia o trombocitopenia, o si las cifras del recuento plaquetario fuesen menores a 75.000/mm$^3$. Como otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina no debe ser usada en pacientes que padezcan granulocitopenia o trombocitopenia severas inducidas por esta medicación, sensibilidad a la vinorelbina; infiltración celular tumoral de la médula ósea. También deberá ser usada con precaución en pacientes que tengan su reserva medular comprometida debido a terapias previas con drogas citotóxicas o radioterapia.
Su administración se hallará también contraindicada cuando se padezca una fuerte infección existente o reciente (dentro de las últimas 2 semanas) de haber sido administrada dicha medicación.
La administración intratecal de Vinorelbina se haya totalmente contraindicada ya que puede producir la muerte del paciente.
La administración de Vinorelbina se haya totalmente contraindicada en pacientes que deban recibir radioterapia hepática.
Embarazo.
Período de lactancia.
**Monitoreo de los pacientes:** las siguientes determinaciones son especialmente importantes en el seguimiento del paciente (en algunos pacientes, pueden requerirse otras pruebas, dependiendo de la condición de los mismos): alanino aminotransferasa (ALT[SGPT]), fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa (AST[SGOT]) (pueden estar aumentados los valores); concentraciones de bilirrubina sérica (recomendadas antes de la iniciación de la terapia y a intervalos periódicos durante la terapia); recuentos total o diferencial de leucocitos (determinaciones y revisiones recomendadas en el día de tratamiento previo a la administración de cada dosis de vinorelbina).

**EFECTOS COLATERALES/ADVERSOS:**
Nota: se ha obtenido una gran experiencia clínica con el agente antineoplásico vinorelbina en Europa y en muchos otros sitios. Esta experiencia se ha complementado con más ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas avanzado o cáncer de mama, conducidos en América del Norte. Los ensayos indican que la vinorelbina es segura y bien tolerada en la población de pacientes ambulatorios. La granulocitopenia es la toxicidad limitante de la dosis. Aunque la incidencia de esta condición es alta entre los pacientes tratados con vinorelbina, no se asocia comúnmente con complicaciones severas. En la mayoría de los pacientes se observan elevaciones en los valores de fosfatasa alcalina, pero este efecto puede estar debido en parte a alguna alteración en la función hepática, o a las metástasis óseas. Las toxicidades no hematológicas son en su mayoría moderadas o leves. En algunos pacientes se



han reportado reacciones en el sitio de la inyección, pero los avances en las técnicas de administración pueden ayudar a reducir la incidencia del efecto.
**Efectos que necesitan atención médica:**
**Efectos frecuentes:**
**Anemia** (cansancio inusual o debilidad); **astenia** (pérdida de fuerza y energía) **granulocitopenia o leucopenia** (fiebre escalofríos, tos o disfonía; dolor en la región inferior de la espalda o dolor lateralizado, micción dolorosa o dificultosa, dolor de garganta); reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, aumento del calor, dolor, descoloración de la vena en el sitio de inyección).
Nota: La astenia es uno de los eventos adversos más comunes de la vinorelbina la cual ocurre en un tercio de los pacientes tratados. La fatiga es generalmente leve a moderada, pero puede incrementarse debido a la administración repetida de la droga (varios ciclos de Qt.).
**Frecuencia 2% - 6%:** Las reacciones en el sitio de inyección son comunes en los tratamientos con vinorelbina aunque de acuerdo a un estudio clínico solamente el 2% de los pacientes enrolados en el mismo experimentó reacciones severas de este tipo. Así como otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina es un agente vesicante que puede causar lesiones las cuales se deben a la extravasación de la misma. La presencia de una irritación venosa severa podría ser reducida cuando la vinorelbina es administrada en una infusión de 6 a 10 minutos de duración seguido de un goteo libre de fluido IV a los fines de asegurar una adecuada limpieza del afluente venoso. Episodios de flebitis pueden ocurrir en aproximadamente el 6% de los pacientes, sin embargo la frecuencia de flebitis fue notablemente mayor en los estudios clínicos en los cuales la misma fue administrada en un período mayor a una hora.
**Frecuencia 50-64%:** La toxicidad más notable asociada a los tratamientos con vinorelbina es Hematológica. La granulocitopenia es una toxicidad dosis limitante, granulocitopenias grado 3-4 han sido reportadas en el 64% de los pacientes tratados.
El nadir del recuento de granulocitos ocurre entre los 7 – 10 días después de la dosis administrada; la recuperación se produce entre los 7 a 14 días luego del nadir. Los valores en los recuentos de glóbulos blancos se encuentran también severamente afectados, leucopenias grado 3-4 fueron reportados en el 50% de los pacientes tratados con vinorelbina. Una toxicidad hematológica menor fue observada en los valores de control de las células de la serie roja como así también en la concentración de hemoglobina ya que solamente el 9% de los pacientes tratados alcanzaron una toxicidad grado 3-4. Aunque la anemia fue observada en los pacientes tratados con esta droga esta fue raramente de una intensidad severa y las transfusiones sanguíneas fueros raramente requeridas. Los recuentos de plaquetas están relativamente no afectados.
**Incidencia Menos frecuente**
**Frecuencia: 2-5%**
Dolor precordial neuropatía periférica, leve a moderada, incluyendo parestesia e hiperestesia (hormigueo o cosquilleo en dedos y pies); reacciones pulmonares; (respiración entrecortada); estomatitis (úlceras en la boca y en los labios).
Nota: el dolor precordial ha sido informado en 5% de los pacientes que reciben terapia con vinorelbina. La mayoría de los pacientes que informaron dolor precordial tiene antecedentes tanto de enfermedad cardiovascular como de un tumor en el tórax. Un informe describe un infarto de miocardio fatal en un paciente con infarto previo que recibió dos cursos de vinorelbina.
No está claro que rol jugó vinorelbina en el infarto de miocardio del paciente. La toxicidad cardiovascular ha sido raramente informada con vincristina y vinblastina. Se postula que la patogénesis de la toxicidad cardiovascular involucre el espasmo transitorio de una arteria coronaria.
El acortamiento de los movimientos respiratorios ha sido observado en 5% de los pacientes; 2% de estos pacientes describieron un acortamiento severo de la respiración. Como con otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina puede producir reacciones pulmonares tanto agudas como subagudas. La reacción aguda se asemeja a una reacción alérgica y responde a los broncodilatadores. Las reacciones pulmonares subagudas generalmente se producen dentro de la hora después de la administración de la droga y se caracterizan por tos, disnea, hipoxemia, e infiltración intestinal. Las reacciones pulmonares subagudas responden típicamente a la terapia con corticoesteroides.
Los efectos neurotóxicos de vinorelbina, tales como, neuropatía periférica, parecen ser reversibles con la interrupción de vinorelbina. La suma de cisplatino parece no aumentar los efectos neurotóxicos de vinorelbina. De cualquier modo, el tratamiento previo con paclitaxel puede resultar en neurotoxicidad acumulativa.
**Incidencia rara:**
**Frecuencia: 1%**
Cistitis hemorrágica (sangre en orina; dolor al orinar) reportados en menos del 1% de los pacientes; pancreatitis (distensión abdominal, escalofríos, constipación, orina oscura, aceleración del ritmo cardíaco, indigestión, pérdida de apetito, nauseas, ojos o piel amarillentos, dolor de estomago, vómitos); trombocitopenia (hemorragia o hematomas inusuales, deposicionesnegro-alquitranadas; sangre en orina o materia fecal, manchas rojas diminutas en la piel).
Nota: se ha informado en menos del 1% de los pacientes anemia o trombocitopenia de grado 3 ó 4; de todos modos, en un estudio no se observó trombocitopenia de grado 3 ó 4 en los receptores de vinorelbina.
**Efectos que necesitan atención médica sólo si continúan o son molestos.**
**Efectos frecuentes:**
**Frecuencia: 20%-40%**
Anorexia (pérdida del apetito); constipación; náuseas y vómitos.
Nota: no se ha usado terapia antiemética profiláctica de rutina en ensayos clínicos de vinorelbina. Náuseas y vómitos se producen en aproximadamente el 40% y 20% de los pacientes, respectivamente. Las náuseas y vómitos asociados a vinorelbina son típicamente leves a moderados y parecen responder a la terapia antiemética convencional; generalmente no se requieren antagonistas de los receptores de serotonina.

**Incidencia Menos Frecuente**
**Incidencia: 1%**
Diarrea; Dolor en maxilar, dolor en las articulaciones o músculos.
Efectos que no necesitan atención médica.
Efectos frecuentes:
**Incidencia: 10%**
Alopecia (pérdida del cabello).
Nota: vinorelbina ha causado alopecia en alrededor del 10% de los pacientes, manifestada como afinamiento gradual del cabello. Pocos pacientes sufren pérdida total del cabello. La alopecia parece producirse con la toxicidad acumulativa de vinorelbina.

**SOBREDOSIS:**
**Efectos clínicos de la sobredosis de vinorelbina:**
Los siguientes efectos han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica:
Efectos agudos y crónicos: supresión de la médula ósea (fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor de espalda o puntada de costado, dolor o dificultad al orinar, úlceras en la garganta o fiebre; hemorragias o hematomas inusuales; debilidad o cansancio inusual); neurotoxicidad periférica (cosquilleo u hormigueo en dedos de la mano y de los pies).
Tratamiento de la sobredosis: no existen antídotos conocidos para el tratamiento de la sobredosis de vinorelbina. De este modo, el tratamiento de la sobredosis es de soporte y puede incluir transfusiones de sangre antibióticos y administración de factores estimulantes de colonia.

**CONSULTA AL PACIENTE**
**Antes de usar VINORELˆ:**
Condiciones que afectan su uso, especialmente:
-Sensibilidad a la vinorelbina.
-Embarazo: advertir sobre el uso de anticonceptivos; consulte con su médico inmediatamente si sospecha que está embarazada.
-Lactancia: no se recomienda debido al riesgo de serios efectos colaterales.
-Otros medicamentos especialmente otros depresores de la médula ósea, mitomicina, o terapia previa con drogas citotóxicas o con radiación.
-Otros problemas médicos: especialmente depresión de la médula ósea, varicela, granulocitopenia, herpes zoster, o infiltración tumoral de la médula ósea.
**Uso apropiado de VINORELˆ:**
-Tener precaución con la terapia combinada; tomar cada medicamento a la hora apropiada.
-Es importante beber mucho líquido con la subsecuente eliminación de orina para ayudar a la excreción de ácido úrico.
-Posibles náuseas y vómitos, es importante continuar tomando la medicación a pesar del malestar estomacal.
-Dosificar apropiadamente.
**Precauciones mientras se usa VINORELˆ:**
-Es importante el estrecho monitoreo por parte del médico.
-Existe la posibilidad de daño tisular local si se produce infiltración de la solución intravenosa; consulte con su médico inmediatamente si se produce enrojecimiento, inflamación, o dolor en el sitio de la inyección.
-Evitar la vacunas a menos que estén aprobadas por el médico; otras personas que convivan con el paciente también deben evitar las inmunizaciones con la vacuna oral para el polio virus; evitar otras personas que hayan tomado la vacuna oral para el polio virus o usar una máscara protectora que le cubra la nariz y la boca.
**Precaución si se produce depresión de la médula ósea:**
-Evitar la exposición a personas con infecciones, especialmente durante períodos de recuentos sanguíneos bajos; consulte con su médico inmediatamente si se producen fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor de espalda o puntada de costado, dolor o dificultad al orinar.
-Consulte con su médico inmediatamente si se producen hemorragias o hematomas inusuales, sangre en orina o en materia fecal; deposiciones negro-alquitranadas; o manchas rojas diminutas en la piel.
-Tener precaución con el uso regular de cepillos de dientes, hilo dental, o escarbadientes; su médico puede sugerirle las alternativas; consulte con su médico antes de realizarse cualquier trabajo odontológico.
-No se toque los ojos o dentro de la nariz a menos que se haya lavado las manos inmediatamente antes.
-Tener precaución para evitar los cortes accidentales con el uso de objetos cortantes, tales como, afeitadoras o tijeras de cortar las uñas.
-Evitar los deportes de contacto u otras situaciones en las que se puedan producir daños o golpes.
**Efectos colaterales / adversos:**
-Signos de potenciales efectos colaterales, especialmente anemia, astenia, granulocitopenia o leucopenia, reacción en el sitio de la inyección, dolor de pecho, neuropatía periférica, reacciones pulmonares, estomatitis, cistitis hemorrágica, rash cutáneo, y trombocitopenia.

**INFORMACIÓN GENERAL DE LA DOSIS**
-Los pacientes que reciben vinorelbina, deberán estar bajo la supervisión de un médico experimentado en quimioterapia de cáncer. Se debe instruir a los pacientes y/o a sus familiares para informar cualquier efecto colateral / adverso de inmediato.
-Los ensayos clínicos han demostrado que la vinorelbina es un agente quimioterapéutico efectivo en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En varios ensayos clínicos randomizados, también se ha demostrado que la vinorelbina aumenta la supervivencia sin comprometer la calidad de vida. Un resumen de hallazgos preliminares de calidad de vida para dos ensayos clínicos (randomizados) en



pacientes con NSCLC, demuestra que el estado de los síntomas fue tan bueno o mejor para pacientes que recibieron vinorelbina, que para aquellos que recibieron 5-fluorouracilo/leucovorina en el estudio randomizado.
-Aunque la vinorelbina es efectiva como monoterapia, se observa un mayor porcentaje de respuesta completo y duración media de supervivencia más alta cuando se combina con cisplatino. La información de algunos estudios clínicos indica que vinorelbina más cisplatino es superior que vindesina más cisplatino y que vinorelbina sola.
-Los pacientes con insuficiencia renal no requieren ajuste de la dosis. De todos modos, en pacientes con insuficiencia hepática, se debe ajustar la dosis de vinorelbina en base al grado de hiperbilirrubinemia.
-Vinorelbina debe ser administrada por vía intravenosa. **La administración intratecal de otros alcaloides de la vinca ha dado como resultado la muerte.**
-Es muy importante que la aguja intravenosa o el catéter esté en la posición correcta antes de inyectar vinorelbina. El derramamiento sobre los tejidos circundantes durante la administración intravenosa de vinorelbina puede causar irritación considerable, necrosis local de los tejidos, y/o tromboflebitis. Si se produce extravasación, se debe interrumpir la inyección inmediatamente, y toda porción restante de la dosis debe ser introducida en otra vena. Se ha informado que la inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado en el área del derramamiento ayudan a dispersar el agente y a minimizar el malestar asociado con la extravasación de otros alcaloides de la vinca.
-Aunque la irritación venosa es un problema asociado con la administración de vinorelbina periféricamente, no necesita la colocación de línea central. La incidencia de este problema puede ser reducido acortando la duración de la administración. La vinorelbina puede ser diluida tanto en una jeringa como en una bolsa intravenosa, y puede ser administrada mediante inyección intravenosa, en un período de 6 a 10 minutos. De todos modos, si se considera una línea central para pacientes que reciben vinorelbina, se puede utilizar lo siguiente como guía:
-Si el paciente tiene un acceso intravenoso pobre, se debe considerar la colocación temprana de una línea central.
-Si el paciente tiene un acceso intravenoso razonable, se debe comenzar el tratamiento con la administración periférica (especialmente hasta que se determine la respuesta terapéutica). Se debe considerar la colocación de una línea central sólo si se encuentra dificultad en el acceso intravenoso.
-Después de haber infundido vinorelbina, se debe continuar lavando la vena con por lo menos 100 ml de solución salina normal o dextrosa al 5 % en agua, para prevenir reacciones en el sitio de la inyección. El lavado inadecuado, puede aumentar el riesgo de flebitis, de este modo, no se debe retirar el catéter sin haber completado el mismo.
-Comparando con otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina ha demostrado reducir la neurotoxicidad, tanto a niveles celulares como clínicos. De todos modos los médicos deben hacer su juicio clínico antes de iniciar el tratamiento con vinorelbina en pacientes con desórdenes neurológicos preexistentes. Los pacientes que han recibido previamente quimioterapia neurológica poseen alto riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas. Los pacientes que reciben paclitaxel concomitantemente con vinorelbina deben ser monitoreados por síntomas neurológicos. Se recomienda interrumpir la administración de vinorelbina si se produce neurotoxicidad moderada o severa durante el tratamiento.
-Granulocitopenia es el efecto adverso limitante de la dosis más importante de la terapia con vinorelbina, de cualquier modo, es reversible y no acumulativa con el tiempo. Los pacientes que desarrollan leucopenia (particularmente granulocitopenia) deben ser observados cuidadosamente por signos de infección. No se han utilizado factores de crecimiento hematológicos profilácticos rutinariamente con vinorelbina, de todos modos, si es médicamente necesario, se deben administrar factores de crecimiento a dosis recomendadas, después de las 24 hs desde la administración de la quimioterapia citotóxica.
-Se recomienda realizar ajustes en las dosis de medicamentos anti-comiciales cuando se estuviesen utilizando los mismos en forma conjunta a la administración de Vinorelbina.
**Consideraciones de seguridad para el manipuleo de esta droga.**
Nota: como con otros compuestos tóxicos, se debe tener precaución en el manipuleo y preparación de la solución de vinorelbina. Se recomienda el uso de guantes ya que se han informado reacciones en la piel con la exposición accidental. Si la solución de vinorelbina toma contacto con la piel o mucosas, éstas deben ser lavadas inmediatamente con agua y jabón. Se ha informado irritación severa de los ojos con la contaminación accidental con otros alcaloides de la vinca. Si esto sucede con VINORELˆ, el ojo afectado debe ser lavado con agua inmediata y minuciosamente.
-Hay evidencia limitada pero creciente y se refiere a que el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a riesgos debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad, y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual se desconoce. Las precauciones que se sugieren incluyen:
-Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de medicamentos parenterales así como el uso de guantes de cirugía y máscaras descartables.
-Uso de técnicas apropiadas para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo, y operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento apropiado del personal en esta técnica).
-Disposición adecuada y cuidadosa de jeringas, viales, ampollas, y medicamentos en desuso.
**Tratamiento de efectos adversos:**
Si durante el uso concurrente con vinorelbina y mitomicina, se produce acortamiento de la respiración y broncoespasmo, puede ser requerido tratamiento con oxígeno, broncodilatadores y/o corticoides.

**POSOLOGIA:**
**VINORELˆ, solución inyectable estéril.**
Nota: la dosis y la concentración de la dosis disponible están expresadas como vinorelbina base (no como la sal tartrato).



**Dosis usual para adultos:**
**-Carcinoma de pulmón de células no pequeñas; Carcinoma de mama:** intravenosa (durante 6 a 10 minutos), 25-30 mg (base)/m$^2$ de superficie corporal, 1 vez a la semana como agente único.
En la quimioterapia combinada, generalmente se deberá conservar la dosificación de 25-30 mg/m$^2$, mientras que se reduce la frecuencia de aplicación (p.ej. día 1 y 5 cada 3 semanas, es decir administración de VINORELˆ el día 1 y el día 5 de la primera semana, seguido de dos semanas de tratamiento sin administración de VINORELˆ, o día 1 y 8 cada 3 semanas) de acuerdo con el protocolo de tratamiento.
**-Cáncer de próstata hormono-resistente:**
La dosificación usual es de 30 mg/m$^2$ los días 1 y 8 cada 3 semanas con administración diaria de dosis bajas de corticoides (p.ej. hidrocortisona 40 mg/ día).
**-Carcinoma cervical:** Los pacientes han sido beneficiados con dosis intravenosas de 25 a 30 mg/m$^2$ de superficie corporal, una vez por semana, dependiendo del recuento de glóbulos blancos y del recuento absoluto de neutrófilos.
**-Carcinoma epitelial de ovario:** los pacientes se han beneficiado con dosis intravenosas de 18 a 30 mg/m$^2$ de superficie corporal, una vez cada 7 a 21 días, dependiendo del recuento de glóbulos blancos y del recuento absoluto de neutrófilos.
Se recomienda el ajuste de la dosis en base a la toxicidad hematológica o a la insuficiencia hepática de acuerdo al siguiente plan que resulta en dosis más bajas (si se produce tanto toxicidad hematológica como hepática, se recomienda la más baja de las siguientes dosis):
**-El ajuste de la dosis para la toxicidad hematológica es:**
Granulocitos: 1500/mm$^3$ o más en los días de tratamiento: administrar 30 mg(base)/m$^2$ de superficie corporal.
Granulocitos: entre 1000 a 1499/mm$^3$ en los días de tratamiento: administrar 15 mg(base)/m$^2$ de superficie corporal.
Granulocitos: menos de 1000/mm$^3$ en los días de tratamiento, no administrar VINORELˆ. Repetir el recuento de granulocitos en una semana. Si no se pueden administrar 3 dosis semanalmente consecutivas debido a que el recuento de granulocitos es bajo, se recomienda interrumpir el tratamiento de VINORELˆ.
Nota: en pacientes que han experimentado fiebre y/o sepsis granulocitopénicas durante la terapia con VINORELˆ o que han tenido 2 dosis consecutivas interrumpidas debido a la granulocitopenia, las dosis subsecuentes deberían ser de 22,5 mg/m$^2$ (base) (para recuentes de granulocitos mayor o igual a 1500/mm$^3$) ó 11,25 mg/m$^2$ (base) (para granulocitos de 1000 a 1499/mm$^3$)
-El ajuste de la dosis para la insuficiencia hepática es:
Bilirrubina total 2,0 mg/dl o menos: administrar 30 mg/m$^2$ (base) de superficie corporal de VINORELˆ.
Bilirrubina total 2,1 a 3 mg/dl: administrar 15 mg/m$^2$ (base) de superficie corporal de VINORELˆ.
Bilirrubina total 3,0 mg/dl o más: administrar 7,5 mg/m$^2$ (base) de superficie corporal de VINORELˆ.
Dosis usual pediátrica: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas.
**Conservación:** conservar entre 2 y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.
**Preparación de la forma de dosificación:** para administración intravenosa mediante jeringa, la dosis calculada de tartrato de vinorelbina es diluída a una concentración de 1,5 a 3 mg/ml con dextrosa al 5% o Cloruro de sodio al 0,9% inyectable. Para administración mediante una bolsa intravenosa, la dosis calculada de tartrato de vinorelbina inyectable es diluída a una concentración de 0,5 a 2 mg/ml con solución de dextrosa al 5%, o solución de cloruro de sodio al 0,9%, o solución de cloruro de sodio al 0,45%, o solución de dextrosa al 5% en cloruro de sodio al 0,45%, solución de Ringer o solución de Ringer lactada.
**Estabilidad:** los envases sin abrir de solución de tartrato de vinorelbina son estables por 72 hs a 25°C. La solución diluída es estable 24 hs a temperatura entre 5 y 30 ºC, bajo luz ambiente normal cuando se almacena en jeringas de polipropileno o en bolsas de polivinil cloruro.
**Incompatibilidades:** el tartrato de vinorelbina no es compatible con aciclovir sódico, aminofilina, amfotericina B, ampicilina sódica, cefoperazona sódica, ceforanida, cefotetan sódico, ceftriazone sódico, fluorouracilo, furosemida, ganciclovir sódico, succinato sódico de metilprednisolona, mitomicina, piperacilina sódica, bicarbonato de sodio, tiotepa, sulfametoxazol y trimetoprima, cuando se administra con estos medicamentos vía inyectable sitios en "Y". Por lo tanto vinorelbina no debe ser administrada simultáneamente con estos medicamentos vía sitio en "Y".
Si se produce contaminación accidental de los ojos con VINORELˆ, se deben lavar inmediatamente y con abundante agua para prevenir irritación severa.

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**
**VINORELˆ** (vinorelbina) pertenece al grupo de medicamentos conocidos como agentes antineoplásicos. Se utiliza para tratar algunas clases de cáncer.
La vinorelbina interfiere con el crecimiento de las células cancerosas, las que son eventualmente destruídas. Debido a que el crecimiento de las células normales del cuerpo también puede ser afectado por la vinorelbina, se producirán otros efectos. Algunos de ellos pueden ser serios y deben ser informados a su médico. Otros efectos, como pérdida del cabello, pueden no ser serios, pero pueden causar inquietud. Algunos efectos pueden producirse luego de meses o años después de que ha concluido el tratamiento.
Antes de iniciar el tratamiento con VINORELˆ, usted y su doctor deberían hablar acerca tanto de los beneficios como de los riesgos del uso de este medicamento.
VINORELˆ debe ser administrado sólo bajo la directa supervisión de su médico.
**ANTES DE USAR VINORELˆ**
Para decidirse a usar un medicamento, se deben tener en cuenta tanto los beneficios como los riesgos que éste le pueda causar. Esta es una decisión que usted y su médico deben tomar. Para VINORELˆ, se debe tener en cuenta lo siguiente:
Alergias: comunique a su médico si usted ha tenido alguna vez una reacción inusual o alérgica a



la vinorelbina, o también, si ha tenido algún otro tipo de alergias, tales como, a colorantes, conservantes o animales. Para productos de venta libre, lea la etiqueta o el rótulo de los ingredientes cuidadosamente.
Niños: no hay información específica comparando el uso de vinorelbina en niños con el uso en otros grupos de diferentes edades. La seguridad y la eficacia con el uso de vinorelbina en los niños, no ha sido establecida.
Edad avanzada: la vinorelbina, ha sido estudiada en los pacientes de edad avanzada. Aunque los pacientes mayores de 65 años de edad demostraron un leve incremento en los efectos colaterales, comparado con pacientes menores de 65 años, la seguridad y eficacia total de vinorelbina no es diferente para la gente de edad avanzada.
Embarazo: Estudios realizados en mujeres embarazadas han demostrado riesgo para el feto. De todos modos, los beneficios de la terapia en una situación de amenaza de vida o de una enfermedad seria, puede que pese más que el riesgo potencial.
Lactancia: No existen estudios adecuados en mujeres para determinar el riesgo infantil cuando se usa esta medicación durante la lactancia. Evalúe los potenciales beneficios contra los potenciales riesgos antes de recibir VINORELˆ mientras esté dando de mamar.
Otros medicamentos: No se recomienda el uso de VINORELˆ junto con los siguientes medicamentos. Su médico puede decidir no tratarlo con VINORELˆ o cambiar alguno de los otros medicamentos que está tomando: vacuna para rotavirus, a virus vivos.
Interacción con alimentos/tabaco/alcohol: ciertos medicamentos no deben ser administrados junto a, o cerca de la hora de las comidas, o de ciertos tipos de alimentos, porque pueden producirse interacciones. Consulte con su médico el uso de VINORELˆ junto a alimentos, alcohol o tabaco.
Otros problemas médicos: la presencia de otros problemas médicos, puede afectar el uso de VINORELˆ. Usted debe comunicar a su doctor si tiene alguno de los siguientes problemas médicos, especialmente:
Varicela: incluyendo exposición reciente.
Herpes zoster: existe riesgo de enfermedad severa que afecte otras partes del cuerpo.
Infección: la vinorelbina puede disminuir la capacidad de su cuerpo de luchar contra las infecciones.
Las siguientes contraindicaciones han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica.
Mielosupresión: (la administración de vinorelbina no se recomienda si el recuento de granulocitos antes del tratamiento fuese de 1000-1500 cel/mm$^3$); al igual que con otros alcaloides de la vinca, la vinorelbina no debe ser usada en pacientes que padezcan granulocitopenia o trombocitopenia severas (inducidas por esta medicación); varicela existente o reciente, incluyendo exposición reciente al herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada); infección, granulocitopenia o trombocitopenia.

**USO APROPIADO DE VINORELˆ**
VINORELˆ a veces puede ser suministrada junto a otras medicinas. Si usted esta usando una combinación de ellas, es importante que reciba cada una a su debido tiempo. Si está tomando varias medicinas por vía oral, pídale a su médico que le ayude a planificar una forma de tomarlas a la hora correcta.
Mientras esté usando este medicamento, puede ser necesario que beba gran cantidad de líquidos para que orine frecuentemente. Esto ayudará a prevenir problemas renales y permite que sus riñones trabajen bien.
Dietas especiales: Ciertos medicamentos no deben ser usados durante o alrededor del momento de ingerir comida, o ingerir ciertos tipos de comida ya que pueden ocurrir interacciones. Usar alcohol o tabaco con ciertos medicamentos puede también causar que ocurran interacciones. Discuta con su profesional de la salud el uso de su medicamento con respecto al tipo de comida, alcohol, o tabaco.
VINORELˆ algunas veces causa náuseas y vómitos. Sin embargo, es muy importante que continúe con el tratamiento, aún cuando se sienta enfermo. Pregunte a su médico acerca de los medios para minimizar estos efectos.

**PRECAUCIONES MIENTRAS USA VINORELˆ**
Es muy importante que su doctor controle sus progresos con visitas regulares para asegurarse que VINORELˆ está trabajando apropiadamente y para controlar los efectos indeseables.
Mientras usted está siendo tratado con VINORELˆ, y después de haber finalizado el tratamiento, no reciba ninguna vacuna sin la aprobación de su médico. VINORELˆ puede disminuir sus defensas y existe la posibilidad de que usted contraiga la infección que la vacuna quiso prevenir. Las personas que convivan con usted no deben tomar o no deben haber tomado recientemente la vacuna oral para la polio ya que existe la posibilidad de que le pasen el poliovirus a usted. También evite otras personas que hayan tomado la vacuna oral para la polio. No se puede cerca de ellos y no permanezca en la misma habitación con ellos por demasiado tiempo. Si no puede tomar estas precauciones, debería usar una máscara protectora que le cubra la nariz y la boca.
VINORELˆ puede disminuir temporalmente el número de glóbulos blancos en su sangre, aumentando la probabilidad de contraer una infección. También puede disminuir el número de plaquetas, que son necesarias para una correcta coagulación. Si esto sucede, hay ciertas precauciones que usted puede tomar, especialmente cuando sus recuentos sanguíneos son bajos, para reducir el riesgo de infección o hemorragias:
-Evite, en lo posible, la gente que tenga una infección. Consulte con su médico inmediatamente si piensa que ha contraído una infección, o si tiene fiebre o escalofríos, tos o carraspera, dolor de espalda o puntada de costado, o si tiene dolor o dificultad al orinar.
-Consulte con su médico inmediatamente si nota hemorragias o hematomas inusuales, deposiciones negro-alquitranadas, sangre en materia fecal o en orina, o manchas rojas diminutas en la piel.
-No se toque los ojos o dentro de la nariz sin haberse lavado las manos antes y no haber tocado nada en ese lapso de tiempo.



-Tenga cuidado para no cortarse cuando use objetos filosos, tales como afeitadoras, o tijeras de cortar uñas.
-Evite los deportes de contacto u otras situaciones en las que pueda golpearse o hacerse daño.
Si VINORELˆ se filtra o se escurre accidentalmente de la vena en la cual está siendo inyectada, puede dañar algunos tejidos y causar una cicatriz. Consulte con su médico inmediatamente si nota enrojecimiento, dolor, o edema en el lugar de la inyección.
Tenga cuidado cuando use cepillos de dientes, hilo dental, o escarbadientes. Su médico puede recomendarle otras formas de limpiar sus dientes y encías.
Consulte con su médico antes de realizarse cualquier trabajo odontológico.

**EFECTOS COLATERALES DE VINORELˆ**
Junto a sus efectos necesarios, medicamentos como VINORELˆ, pueden a veces causar algunos efectos indeseables. Aunque no se produzcan todos estos efectos, cuando ocurren pueden requerir atención médica.
Consulte con su médico inmediatamente si se produce cualquiera de los siguientes efectos colaterales:
Efectos más frecuentes: Tos o carraspera, acompañada de fiebre o escalofríos; fiebre o escalofríos; dolor de espalda o puntada de costado, acompañada de fiebre o escalofríos; dolor o dificultad al orinar, acompañada de fiebre o escalofríos; enrojecimiento, aumento del calor, dolor o decoración de la vena en el sitio de la inyección; úlceras en la garganta, acompañadas por fiebre o escalofríos.
Efectos menos frecuentes: dolor de pecho, acortamiento de la respiración, úlceras en la boca y en los labios.
Efectos raros: deposiciones negro-alquitranadas; hinchazón; sangre en orina o en materia fecal, oscurecimiento de la orina, aceleración del ritmo cardíaco, indigestión, pérdida de apetito, nauseas, dolor al orinar, dolores de estómago, manchas rojas diminutas en la piel; rash cutáneo; hemorragias o hematomas inusuales, vómito, ojos o piel amarillos.
Consulte con su médico si se produce alguno de los siguientes efectos colaterales:
Efectos más frecuentes: pérdida de la fuerza y de la energía; cansancio o debilidad inusuales.
Efectos menos frecuentes: entumecimiento u hormigueo de los dedos de las manos y pies.
***Síntomas de sobredosis:*** dolor de pecho; tos o carraspera, acompañada por fiebre o escalofríos; *ardor de pecho; dolor* de espalda o puntada de costado, acompañada por fiebre o escalofríos; dolor o constipación abdominal moderados; hormigueo o cosquilleo en los dedos de los pies o manos; dolor o dificultad al orinar, acompañados de fiebre o escalofríos; úlceras en la garganta acompañadas por fiebre o escalofríos; hemorragias o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales; vómitos.
Pueden producirse otros efectos colaterales que generalmente no requieren atención médica. Estos efectos pueden retirarse durante el tratamiento a medida que su cuerpo se ajusta a la medicina. Además, su médico puede decirle las maneras de prevenir o reducir algunos de estos efectos colaterales. De todos modos consulte con su médico si alguno de los siguientes efectos colaterales continúan o si son molestos, o si usted tiene alguna duda sobre ellos:
Efectos más frecuentes: constipación; pérdida del apetito; náuseas y vómitos.
Efectos menos frecuentes: diarrea, dolor del maxilar, dolor en los músculos.
En algunos pacientes pueden producirse otros efectos que no se encuentran listados arriba. Si usted nota alguno de ellos, consulte con su médico.

**Presentación:**
**VINORELˆ**, 10 mg/1 ml x 1 frasco ampolla.
**VINORELˆ**, 50 mg/5 ml x 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR ENTRE 2° - 8°C y PROTEGIDO DE LA LUZ. NO CONGELAR.**
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-3822.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

**CONSULTE A SU MÉDICO**
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nº: 50.459
ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, Colonia Avellaneda, Depto. Paraná, Entre Ríos.
Directora Técnica: Dra. Marisa Iris Motura, Farmacéutica y Doctora en Química.
Bibliografía de referencia: USP DI.
Versión, Julio 2010.

MST-PR-4009-02

ERIOCHEM