



Producto: Tuberbut (Tobramicina 300 mg / 5 mL)
Presentación: Solución inhalatoria para nebulizar
País/es: Argentina

Version el proceso interno: P00

Materiales: Prospecto
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120703-00
Código Visual: 12 - 29 - 56
Código de Material Anterior: 000000-R
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Flete)
 Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00	02-02-2022 / RA	Motivo
P01		
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm



Vincristina LKM® 1

Vincristina sulfato 1 mg

Inyectable liofilizado
 Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina
 Prospecto

FORMULA CUALICUANTITATIVA

VINCRISTINA LKM® 1 Inyectable Liofilizado.
 Cada frasco ampolla contiene:
 Vincristina Sulfato 1 mg
 Manitol 20 mg

CODIGO ATC: L01CA02

ACCION TERAPEUTICA: Citostático.

INDICACIONES

VINCRISTINA LKM® 1 está indicada para el tratamiento de la leucemia aguda. Vincristina ha demostrado ser útil en combinación con otros agentes oncológicos en la enfermedad de Hodgkin, linfomas malignos no hodgkinianos (de tipo linfocítico, de células mixtas, histiocítico, no diferenciado, nodular, y difuso), rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y tumor de Wilms.

ACCION FARMACOLOGICA

Los mecanismos de acción de Vincristina continúan bajo investigación. Los mecanismos de acción de Vincristina han sido relacionados con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, resultando en la detención de la división de células en el estadio metafase. Ha sido reportada en pacientes bajo una terapia exitosa con Vincristina, leucemia en el sistema nervioso central. Esto sugiere que Vincristina no penetra adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con cáncer mostraron un patrón de decaimiento trifásico luego de una inyección intravenosa rápida. La vida media inicial, intermedia y terminal es de 5 minutos, 2, 3 horas y 85 horas respectivamente; para cualquiera de éstas, el rango de la vida media en humanos es de 19 a 155 horas. El hígado es el mayor órgano excretor en humanos y animales. El metabolismo de los alcaloides de la vinca demostró ser mediado por la isoenzima hepática citocromo P450 de la subfamilia CYP 3A. El camino metabólico puede alterarse en pacientes con disfunción hepática o en quienes están tomando concomitantemente inhibidores potentes de estas isoenzimas. Alrededor del 80% de la dosis inyectada de Vincristina aparece en la materia fecal y del 10% al 20% puede ser encontrada en la orina. Durante los 15 a 30 minutos posteriores a la inyección, más del 90% de la droga es distribuida desde la sangre a los tejidos. Los principios de la quimioterapia del cáncer involucran el uso simultáneo de varios agentes. Generalmente, cada agente utilizado tiene un único mecanismo de acción y toxicidad, por lo cual el incremento del efecto terapéutico se da sin toxicidad aditiva. Es raramente posible lograr resultados igualmente buenos con tratamientos de un solo agente. Por consiguiente, Vincristina es frecuentemente elegida como parte de poliquimioterapia debido a que a dosis recomendadas no suele producir supresión de la médula ósea y la toxicidad clínica principal es la neuropatía. Cuando es usada en terapia de combinación ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN** por el posible incremento de toxicidad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Esta preparación es sólo para uso intravenoso. La neurotoxicidad está relacionada con la dosis. Debe tenerse extremo cuidado en el cálculo y la administración de la dosis de Vincristina. La concentración de Vincristina contenida en todos los frascos ampolla de VINCRISTINA LKM® 1 es de 1 mg/ml. No agregar diluyente extra a los viales antes de separar la dosis. Retirar la solución de VINCRISTINA LKM® 1 a una adecuada jeringa seca y medir la dosis cuidadosamente. No agregar diluyente extra al vial para vaciarlo completamente. Advertencia: es de suma importancia que la aguja o catéter para administración intravenosa esté correctamente ubicada antes de suministrar cualquier Vincristina. Una fuga en el área durante la administración de VINCRISTINA LKM® 1 puede causar una irritación considerable. Si se produce una extravasación debe discontinuarse la inyección inmediatamente y la porción remanente de la dosis debe ser introducida en cualquier otra vena. Ayudarán a dispersar la droga la inyección local de hialuronidasa y la aplicación moderada de calor en el área de la fuga, y también pueden minimizar la posibilidad de que se origine celulitis. VINCRISTINA LKM® 1 debe ser administrada por vía intravenosa mediante una aguja o catéter intacto. La solución puede ser inyectada, mediante aguja o catéter, directamente en la vena o en las vías de goteo de infusión intravenosa. La inyección de VINCRISTINA LKM® 1 debe realizarse durante un minuto. La droga es administrada por vía intravenosa a intervalos semanales. La dosis usual de VINCRISTINA LKM® 1 para niños es de 1,5 a 2,0 mg/m². Para los niños que pesan 10 kg o menos la dosis inicial debe ser de 0,05 mg/kg administrados una vez por semana. La dosis usual de VINCRISTINA LKM® 1 para adultos es de 1,4 mg/m². Se recomienda una reducción del 50% en la dosis para pacientes que tengan un valor de la bilirrubina sérica de alrededor de 3 mg/100 ml. Cuando VINCRISTINA LKM® 1 es usada en combinación con L-asparaginasa, para minimizar la toxicidad, debe ser suministrada de 12 a 24 horas antes de la administración de la enzima para minimizar la toxicidad; administrar L-asparaginasa antes de VINCRISTINA LKM® 1 puede reducir el clearance hepático de la misma. **Interacciones con drogas:** VINCRISTINA LKM® 1 no debe ser diluida en soluciones que aumenten o disminuyan el pH fuera del rango de 3,5 a 5,5. Las drogas de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por una posible decoloración y existencia de partículas. Deben considerarse los procedimientos para manipuleo y eliminación de drogas anticancerígenas. **Preparación de la solución a inyectar** Este producto es para uso intravenoso únicamente y deberá ser administrado por personal con experiencia en la preparación de citostáticos.

La VINCRISTINA LKM® 1 inyectable liofilizado y solución inyectable debe disolverse en cloruro de sodio 0.9%. La solución debe utilizarse inmediatamente y se debe descartar la solución disuelta no utilizada. La Vincristina sulfato puede administrarse en concentraciones de 0.01 a 1 mg/ml. Los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. Si se evidencia la presencia de partículas no debe administrarse.

CONTRAINDICACIONES

Los pacientes con la forma demielinizada del síndrome Charcot-Marie-Tooth no deben recibir VINCRISTINA LKM® 1. Debe prestarse mucha atención a las características expuestas en las secciones ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES. VINCRISTINA LKM® 1 no debe ser administrada a pacientes que reciben terapia radiante que incluya al hígado.

ADVERTENCIAS

Esta preparación es solo para uso intravenoso. Este medicamento debe ser administrado por individuos experimentados en la administración de Vincristina. Usualmente la administración intratecal de Vincristina termina en muerte. Las jeringas que contienen este producto deben ser marcadas con el rótulo auxiliar que expone:

LA ADMINISTRACION INTRATECAL ES FATAL. USAR SOLO POR VÍA INTRAVENOSA.

Las jeringas de preparación extemporánea que contienen este producto deben ser embaladas en un papel envolvente especial que esté etiquetado e indique: NO REMOVER LA CUBIERTA HASTA EL MOMENTO DE LA INYECCION. LA ADMINISTRACION INTRATECAL ES FATAL. USAR SOLO POR VÍA INTRAVENOSA.

El tratamiento de pacientes luego de una administración intratecal de Vincristina incluyó la extracción inmediata del fluido espinal y una nivelación con Ringer lactosado, como con otras soluciones, y no evitó la parálisis ascendente y muerte. En un caso la parálisis progresiva fue detenida en un adulto con el siguiente tratamiento, iniciado inmediatamente después de la inyección intratecal.

1. Fue removido tanto fluido espinal como el que puede removerse sin causar daño a través del acceso lumbar.
2. El espacio subaracnoideo fue nivelado con solución de Ringer lactosado administrado continuamente a través de un catéter en el ventrículo cerebral lateral con un valor de 150 ml/hora. El fluido fue removido a través del acceso lumbar.
3. Tan pronto como el plasma congelado estaba disponible, 25 ml. del mismo fueron diluidos en 1 L de solución de Ringer lactosada que se administraron por medio de un catéter introducido en el ventrículo cerebral lateral a un flujo de 75 ml por hora. Se ajustó el valor de la infusión para mantener el nivel de proteínas de 150 mg/dL en el fluido espinal.
4. Fue administrada por vía intravenosa por más de 24 horas una dosis de 10 g de Ácido Glutámico y luego, dosis de 500 mg tres veces por día por boca durante un mes o hasta que la disfunción neurológica se estabilizó. El rol del ácido glutámico en este tratamiento no es seguro y el uso del mismo puede no ser esencial.

Embarazo Categoría D: La Vincristina puede causar daño fetal cuando es administrada a mujeres embarazadas. Cuando se administró Vincristina a ratas y hámsters preñadas, éste causó resorción en el 23% al 85% de los fetos. Cinco monas recibieron dosis únicas de Vincristina entre los días 27 y 34 de sus embarazos; 3 de los fetos nacieron normales y 2 de los mismos presentaron graves y evidentes malformaciones. En varias especies animales Vincristina puede inducir a la teratogénesis, así como muerte de los embriones. No hay estudios correctamente controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga es usada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras la recibe, debe considerarse el riesgo potencial para el feto. Las mujeres que tengan posibilidades de quedar embarazadas deben ser aconsejadas de evitar el embarazo.

PRECAUCIONES

La neuropatía ácido úrica aguda que puede originarse luego de la administración de agentes oncolíticos también ha sido reportada por el uso de Vincristina. Ante la presencia de leucopenia o de una infección complicada deben tenerse en cuenta para la próxima administración medidas de seguridad. Debido a que la Vincristina no atraviesa en cantidades adecuadas la barrera hemato-encefálica, si se diagnostica leucemia en el sistema nervioso central, puede ser necesario el uso de agentes adicionales. Debe prestarse especial atención a los efectos neurológicos, si Vincristina es administrada a pacientes con enfermedad neuromuscular preexistente y cuando son suministradas al mismo tiempo drogas con potencial neurotóxico. Ha sido reportado broncoespasmo severo agudo de breve duración luego de la administración de alcaloides de la Vinca. Estas reacciones se dieron con más frecuencia cuando los alcaloides de la Vinca fueron usados en combinación con Mitomicina C y puede ser necesario un tratamiento agresivo, especialmente si hay una disfunción pulmonar preexistente. El inicio de estas reacciones se puede dar desde el momento en que son inyectados los alcaloides de la Vinca a varias horas después y pueden darse hasta dos semanas bajo la administración de Mitomicina. En caso de presentarse una disnea progresiva, la cual requiere una terapia crónica, no se recomienda la administración de VINCRISTINA LKM® 1. Debe tenerse sumo cuidado para evitar el contacto del concentrado de VINCRISTINA LKM® 1 con los ojos. Si dicho contacto ocurre accidentalmente, o si la droga es distribuida bajo presión, se puede ocasionar una severa irritación e incluso una ulceración de la córnea. Deben lavarse inmediatamente los ojos. **Ensayos de laboratorio:** Para detectar la necesidad de efectuar una modificación de la dosis es necesario realizar una evaluación clínica; esto se debe a que la toxicidad clínica manifestada como neurotoxicidad, es limitante de la dosis. Algunos sujetos bajo la administración de Vincristina pueden tener un bajo recuento de glóbulos blancos o de plaquetas, especialmente cuando la terapia previa o la enfermedad misma han reducido la función de la médula ósea. Después de la administración de cada dosis debe realizarse un recuento sanguíneo completo. Durante la inducción a la remisión de la leucemia aguda puede surgir un aumento del ácido úrico plasmático; dichos niveles deben ser frecuentemente determinados durante las 3 a 4 semanas de tratamiento y deben tomarse las medidas apropiadas para prevenir la neuropatía causada por el aumento del ácido úrico. **Interacción con drogas:** La administración simultánea oral o intravenosa de Fenitoína y combinaciones con agentes antineoplásicos que incluyan Vincristina Sulfato han sido reportadas por ocasionar una reducción en la concentración de anticonvulsivantes en la sangre y un aumento en la frecuencia de los ataques. El ajuste de la dosis debe estar basado en un monitoreo serial de los niveles sanguíneos. La interacción puede resultar de una reducción en la absorción de Fenitoína y un aumento en la velocidad de metabolización y eliminación. Debe tenerse cuidado en aquellos pacientes que toman concurrentemente drogas conocidas por inhibir el metabolismo de la Vincristina mediante su interacción con la isoenzima hepática citocromo P450 de la subfamilia CYP 3A o pacientes que tienen insuficiencia hepática. La

250 mm

administración concurrente de Vincristina Sulfato con Itraconazol ha sido reportada por causar un temprano comienzo o un severo aumento de los efectos neuromusculares (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se presume que esta interacción está relacionada con la inhibición del metabolismo de Vincristina.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos en la fertilidad

En ensayos de laboratorio *in vivo* e *in vitro* se ha demostrado la mutagenicidad de este producto. No se han realizado estudios que analicen las posibles consecuencias sobre la fertilidad en humanos tratados con una monoterapia de Vincristina. Los reportes clínicos pertenecientes a hombres y mujeres que recibieron terapia de múltiples agentes, la cual incluye Vincristina, indican que en pacientes en período post-pubertad pueden manifestarse casos de azoospermia y amenorrea. En algunos, pero no en todos, la recuperación de los pacientes se da varios meses después de la terminación de la quimioterapia. Cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes en períodos prepubertad, la azoospermia y la amenorrea permanentes son mucho menos probables.

Los pacientes que han recibido Vincristina en combinación con drogas anticancerígenas conocidas por ser carcinogénicas han desarrollado efectos malignos secundarios.

Luego de la administración intraperitoneal de Vincristina en ratas y ratones no se encontró evidencia de carcinogenicidad; de todas maneras, este estudio fue limitado.

Uso en el embarazo: Embarazo categoría D.

Lactancia: Se desconoce si esta droga es excretada en la leche humana.

Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido al potencial de las reacciones adversas en lactantes ocasionadas por Vincristina, la decisión debe ser tomada por discontinuar la droga o la lactancia teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre. Si usted está tomando algún medicamento, o está amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Antes de comenzar a utilizar esta droga el paciente y/o sus parientes cercanos deben ser informados de la posibilidad de síntomas adversos.

En general, las reacciones adversas son reversibles y están relacionadas con la dosis. El efecto adverso más común es la pérdida del cabello y las reacciones adversas más molestas son las neuromusculares.

Cuando se utilizan dosis únicas semanales pueden observarse reacciones adversas tales como leucopenia, dolor neurítico y constipación, pero usualmente éstas son de corta duración (menos de 7 días). Cuando se reduce la dosis estas reacciones pueden disminuir o desaparecer. La severidad de dichas reacciones parece aumentar cuando la cantidad calculada de droga es administrada en dosis divididas. Otras reacciones adversas, las cuales pueden persistir durante el período de duración de la terapia, son: caída del cabello, pérdida sensorial, parestesia, dificultad para caminar, paso tambaleante, pérdida del reflejo tendóniano profundo, y debilidad muscular. La disfunción sensoriomotora generalizada puede progresar y ser más severa con el tratamiento continuo. Aunque la mayoría de dichos síntomas por lo general desaparecen alrededor de la sexta semana posterior a la finalización del tratamiento, en ciertos pacientes algunas dificultades neuromusculares pueden persistir durante períodos prolongados. El crecimiento del pelo puede ocurrir mientras continúa la terapia de mantenimiento.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

La enfermedad veno-oclusiva hepática fue reportada en pacientes recibiendo Vincristina, particularmente en pacientes pediátricos, como parte de regímenes quimioterapéuticos de combinación estándar. Algunos pacientes sufrieron desenlaces fatales; otros que sobrevivieron debieron ser sometidos a un trasplante hepático.

Hipersensibilidad: En pacientes recibiendo Vincristina como parte de una quimioterapia de varias drogas se han reportado, en raros casos, reacciones tipo alérgicas tales como anafilaxis, rash y edema, las cuales están temporalmente relacionadas con la terapia de Vincristina.

Gastrointestinales: Ha ocurrido constipación, calambres abdominales, pérdida de peso, náuseas, vómitos, ulceración oral, diarrea, íleo paralítico, necrosis intestinal y/o perforación y anorexia. La constipación puede tomar la forma de una obstrucción o íleo en la parte superior del colon, y, durante el examen médico, el recto puede estar vacío. El dolor de los cólicos abdominales junto al recto vacío puede engañar al médico confundiéndolo con un abdomen agudo quirúrgico.

Todos los casos han respondido a fuertes enemas y laxantes. Se recomienda para todos los pacientes que reciben VINCRISTINA LKM® 1 un régimen profiláctico de rutina contra la constipación. El íleo paralítico (simulando un "abdomen quirúrgico") puede ocurrir particularmente en niños pequeños. Con una discontinuación temporal de Vincristina y un cuidado sintomático, el íleo se revertirá por sí mismo.

Genitourinarias: Debido a una falta de tonicidad en la vejiga ha ocurrido poliuria, disuria y retención urinaria. Si es posible, durante los primeros días de la administración de Vincristina deben ser discontinuadas otras drogas conocidas por causar retención urinaria (especialmente en pacientes mayores).

Cardiovasculares: Ha ocurrido hipertensión e hipotensión. Las quimioterapias de combinación que incluyen Vincristina sulfato, cuando son administradas a pacientes previamente tratados con terapia de radiaciones en la zona mediastinal, han sido asociadas con enfermedades arteriocoronarias e infarto del miocardio. Aún no se establecido la causa de las mismas.

Neurológicas: Existe frecuentemente una secuencia en el desarrollo de efectos neuromusculares. Inicialmente, solo se manifiestan trastornos sensoriales y parestesia. Con el tratamiento continuo puede surgir dolor neurítico y, posteriormente, dificultades motrices. No hay reportes de ningún agente capaz de revertir las manifestaciones neuromusculares que pueden acompañar la terapia con Vincristina.

Con la administración continua de este medicamento se ha reportado pérdida del reflejo tendóniano profundo, ptosis del pie, ataxia y parálisis. Pueden presentarse afecciones de los nervios craneales, con paresia aislada y/o parálisis de los músculos controlados por los nervios motores craneales (incluyendo parálisis bilateral de cuerdas vocales), sin que se produzcan trastornos motores en otras partes; generalmente, los músculos extraoculares y laringeos son los más afectados. Se ha comunicado dolor mandibular, faríngeo, de las glándulas parótidas, óseo, de espalda, de extremidades, y mialgias; en estas áreas el dolor puede ser severo. En unos pocos pacientes que recibían Vincristina, se reportaron convulsiones, frecuentemente con hipertensión. En niños se observaron convulsiones seguidas de coma. Han sido reportadas ceguera cortical pasajera y atrofia óptica con ceguera. El tratamiento con alcaloides de la Vinca ha ocasionado daño vestibular y auditivo en el octavo nervio craneal. Las manifestaciones incluyen la sordera total o parcial, que puede ser temporal o permanente, y las dificultades en el equilibrio incluyen mareos, nistagmo, y vértigo. Debe tenerse especial cuidado cuando Vincristina es usada en combinación con otros agentes conocidos por ser ototóxicos, tales como el platino contenido en otros productos oncológicos.

Pulmonares: Ver **PRECAUCIONES**.

Endocrinas: Se ha observado en pocos pacientes un síndrome asociado a una disminución

en la secreción de Hormona Antidiurética. Este síntoma se manifiesta a partir de una alta excreción de sodio en presencia de hiponatremia; y no hay evidencia de enfermedad renal o adrenal, hipotensión, deshidratación, azotemia y edema clínico. Con la restricción de líquidos se observa mejoría de la hiponatremia y de la pérdida renal de sodio.

Hematológicas: Vincristina no ha tenido ningún efecto significativo o constante sobre las plaquetas ni los eritrocitos. La depresión de la médula ósea no es -por lo general- mayor que la que depende de la administración de este medicamento. Sin embargo, se reportaron anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Cuando existe trombocitopenia al iniciarse el tratamiento con sulfato de Vincristina, ésta puede mejorar antes de la remisión medular.

Dermatológicas: Han sido reportados rash y alopecia.

Otras: Ha habido casos de fiebre y dolor de cabeza.

SOBREDOSIS

Los efectos adversos producidos por el uso de Vincristina están relacionados con la dosis. Luego de la administración de dosis 10 veces mayores a las recomendadas a un grupo de niños menores de 13 años, se produjo muerte. En este grupo de pacientes siguiendo dosis de 3 a 4 mg/m² pueden aparecer síntomas severos.

Los adultos pueden manifestar síntomas severos después de la administración de dosis únicas de 3 mg/m² o más. (**REACCIONES ADVERSAS**).

Las administraciones de dosis mayores de las recomendadas pueden manifestar efectos adversos exagerados.

Los cuidados de apoyo deben incluir:

1. Prevención de los efectos secundarios relacionados con la secreción inapropiada de la hormona antidiurética. El tratamiento preventivo puede incluir restricción de líquido y tal vez la administración de un diurético que afecte la función del Asa de Henle y del túbulo distal.
2. La administración de anticonvulsivantes.
3. Puede ser necesario el uso de enemas y catárticos en el íleo (en algunas instancias puede ser necesario efectuar una descompresión del tracto intestinal).
4. Monitoreo del sistema cardiovascular.
5. Determinar diariamente recuentos sanguíneos para recurrir a una transfusión en caso de que sea necesario. Se aconseja que en caso de existir síntomas de sobredosificación con VINCRISTINA LKM® 1 se recurra a la siguiente terapia: 100 mg de Ácido Folinico, administrado intravenosamente cada 3 horas durante 24 horas y cada 6 horas, durante 48 horas como mínimo. El tratamiento con Ácido Folinico no elimina la necesidad de las medidas de apoyo mencionadas. En caso de ingerir accidentalmente este producto, realizar un lavaje estomacal y a posteriori aplicar enemas y laxativos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Conservar en la heladera entre 2° y 8°C. No congelar.

La solución reconstituida puede durar 2 días en la heladera, siempre y cuando se conserve asépticamente.

PRESENTACION

VINCRISTINA LKM® 1 Inyectable liofilizado, 1 mg, en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas".

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión: Agosto 2010.



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.399

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120704-00