

Vinorgen Oral®

Vinorelbina

Cápsulas blandas

Vía de administración: Oral

<p>Industria Taiwanese</p> Venta bajo receta archivada

--

COMPOSICIÓN

Vinorgen Oral® 20 mg: cada cápsula blanda contiene:

Vinorelbina (como tartrato)	20 mg
Macrogol 400	121,8 mg
Polisorbato 80	8 mg
Agua Purificada	25,83 mg

Composición de la cápsula: Gelatina, sorbitol líquido parcialmente deshidratado, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), agua purificada.

--

Vinorgen Oral® 30 mg: cada cápsula blanda contiene:

Vinorelbina (como tartrato)	30 mg
Macrogol 400	182,7 mg
Polisorbato 80	12 mg
Agua Purificada	38,75 mg

Composición de la cápsula: Gelatina, sorbitol líquido parcialmente deshidratado, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), agua purificada.

--

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Alcaloides de la vinca y análogos.

Código ATC: L01CA04

INDICACIONES

Vinorgen Oral® está indicado para el tratamiento de:

- Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).
- Cáncer de mama localmente avanzado y metastásico.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Vinorgen Oral® es una droga antineoplásica de la familia de los alcaloi-des de la vinca, pero a diferencia de los otros alcaloides de la vinca, la molécula de catarantina de vinorelbina fue modificada estructuralmente. A un nivel molecular, esta actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina del aparato microtubular de la célula. Esta irhíbe la polimerización de la tubulina y se une, preferentemente, a los microtúbulos mitóticos afectando los microtúbulos axonales, únicamente, en altas concentraciones. La inducción de la espiralización es menor que la producida por la vincristina. **Vinorgen Oral®** bloquea la mitosis en G2–M, causando la muerte celular en la interfase o en la siguiente mitosis.

Población pediátrica

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Datos clínicos en estudios de fase II donde se utilizó vinorelbina intravenosa en 33 y 46 pacientes pediátricos, con tumores sólidos recurrentes, como rabdomiosarcoma, sarcomas de partes blandas, sarcoma de Ewing, liposarcoma, sinoviosarcoma, fibrosarcoma, cáncer del sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, en una dosis de 30 a 33,75 mg/m², día 1 y 8 cada tres semanas o en forma semanal durante 6 semanas, cada 8 semanas no mostró actividad clínica importante. El perfil de toxicidad fue similar al reportado en adultos.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina fueron evaluados en sangre.

Absorción

Luego de la administración oral, vinorelbina se absorbe rápidamente, con una T_{máx} que se alcanza entre 1,5 a 3 horas con un pico de concentración en sangre (C_{máx}) de aproximadamente 130 ng/ml luego de una dosis de 80 mg/m². La biodisponibilidad absoluta es

de aproximadamente el 40% y la ingesta simultánea de alimentos no altera la exposición a la vinorelbina. Vinorelbina oral en una dosis de 60 y 80 mg/m² tiene una exposición en sangre comparable a la alcanzada con una dosis intravenosa de 25 y 30 mg/m², respectivamente.

La exposición sanguínea de vinorelbina aumenta en forma proporcional con la dosis por encima de 100 mg/m². La variabilidad interindividual de la exposición es similar luego de la administración por la vía intravenosa y oral.

Distribución

El volumen de distribución en la fase de meseta es grande, 21,2 l.kg⁻¹ (rango: 7,5 – 39,7 l.kg⁻¹), lo que indica una distribución tisular extensa. La unión a proteínas plasmáticas es escasa (13,5%), siendo esta débil. La vinorelbina tiene una unión fuerte a las células sanguíneas, especialmente a las plaquetas (78%).

Existe una captación significativa de la vinorelbina en los pulmones, que fue evaluado por biopsias pulmonares, que mostraron una concentración de hasta 300 veces más altas que la concentración en suero. No se encontró vinorelbina en el sistema nervioso central.

Metabolismo

Todos los metabolitos de la vinorelbina se forman a partir de la CYP3A4, que es una isoforma de la citocromo P450, excepto el 4-O- deacetilvinorelbina que se forma por carboxilesterasas. El 4-O- deacetilvinorelbina es el único metabolito activo y el principal que se observa en sangre.

No se encontraron conjugados con sulfatos o glucurónido.

Eliminación

La vida media terminal de la vinorelbina es cercana a las 40 horas. El aclaramiento en sangre es alto, cercano al flujo de sangre hepático y es de 0,72 l.h⁻¹.kg⁻¹ (rango 0,32 – 1,26 l.h⁻¹.kg⁻¹). La eliminación renal es baja (< 5% de la dosis administrada) y consiste principalmente en el compuesto madre. La excreción biliar es la principal vía de eliminación, tanto de la droga sin cambios – el principal compuesto recuperado – y sus metabolitos.

Poblaciones especiales

Deterioro renal y hepático

Los efectos de la disfunción renal, en la farmacocinética de la vinorelbina, no ha sido estudiada. Sin embargo, no está indicada la disminución de la dosis de vinorelbina en caso de disfunción renal, habida cuenta de los bajos valores de eliminación renal de la vinorelbina.

Los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina administrada por vía oral no sufrieron alteración luego de la administración de 60 mg/m² en 7 pacientes con desórdenes hepáticos moderados (bilirrubina < 1,5 x LSN y ALAT y/o ASAT entre 1,5 a 2,5 x LSN) y de 50 mg/m² en 6 pacientes con desórdenes hepáticos moderados (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente de los valores de ALAT y ASAT).

La seguridad y farmacocinética de la vinorelbina no cambió en estos pacientes con las dosis evaluadas.

No hay datos disponibles en pacientes con desórdenes hepáticos severos, por tal motivo no se recomienda el uso de **Vinorgen Oral®** en estos pacientes.

Ancianos

Un estudio con vinorelbina oral en pacientes ancianos (≥ 70 años) con CPCNP demostró que los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina no fueron influenciados por la edad. Sin embargo, habida cuenta que algunos pacientes ancianos son frágiles, se deberá tener precaución cuando se aumente la dosis de **Vinorgen Oral®**.

Farmacocinética / Relaciones farmacodinámicas

Se ha demostrado una fuerte relación entre la exposición de la sangre y la depleción de leucocitos o polimorfonucleares.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos

Como agente único

- La dosis recomendada para las tres primeras administraciones es 60 mg/m², una vez por semana.

- Luego de la tercera aplicación, se recomienda un aumento en la dosis de **Vinorgen Oral®** a 80 mg/m² en forma semanal excepto en aquellos pacientes en quienes el recuento de neutrófilos disminuyó una vez por debajo de 500/mm³ o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm³, durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m².

Recuento de neutrófilos durante las primeras tres administraciones con una dosis de 60 mg/m²/semana	Neutrófilos			
	> 1000	≥ 500 y < 1000 (un episodio)	≥ 500 y < 1000 (dos episodios)	< 500
Dosis recomendada al iniciar la 4ta administración (mg/m²)	80	80	60	60

Modificación de dosis

Para cualquier administración planeada con una dosis de 80 mg/m², si

el recuento de neutrófilos está por debajo de 500/mm³ o más de una vez estuvo entre 500 y 1000/mm³ la administración debe retrasarse hasta la recuperación y la dosis disminuirse de 80 a 60 mg/m² por semana durante las siguientes tres administraciones.

Recuento de neutrófilos durante las primeras tres administraciones con una dosis de 80 mg/m²/semana	Neutrófilos			
	> 1000	≥ 500 y < 1000 (un episodio)	≥ 500 y < 1000 (dos episodios)	< 500
Dosis recomendada al iniciar la siguiente administración (mg/m²)	80	80	60	60

Es posible aumentar la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana, si los recuentos de neutrófilos no disminuyen por debajo de 500/mm³ o más de una vez entre 500 y 1000/mm³ durante tres administraciones en una dosis de 60 mg/m² de acuerdo a las reglas previamente definidas durante las tres primeras administraciones.

Para regímenes de combinación

La dosis y el esquema serán adaptados al protocolo del tratamiento. Basado en estudios clínicos, la dosis oral de 80 mg/m² demostró corresponder a la dosis de 30 mg/m² de la forma intravenosa y la de 60 mg/m² a la dosis de 25 mg/m².

Esta ha sido la base para la combinación de los regímenes que alternan la vía intravenosa y oral, mejorando la conveniencia del paciente. Las cápsulas están disponibles en distintas concentraciones (20 mg y 30 mg) con la finalidad de una adecuada combinación para la correcta dosificación. En la siguiente tabla se encuentran las dosis requeridas para los rangos apropiados de área de superficie corporal.

Área de superficie corporal (m²)	60 mg/m² (dosis mg)	80 mg/m² (dosis mg)
0,95 a 1,04	60	80
1,05 a 1,14	70	90
1,15 a 1,24	70	100
1,25 a 1,34	80	100
1,35 a 1,44	80	110
1,45 a 1,54	90	120
1,55 a 1,64	100	130
1,65 a 1,74	100	140
1,75 a 1,84	110	140
1,85 a 1,94	110	150
≥ 1,95	120	160

Aún en pacientes con una superficie de área corporal ≥ 2 m², la dosis total no debe exceder los 120 mg por semana con una dosis de 60 mg/m² y de 160 mg por semana con una dosis de 80 mg/m².

Poblaciones especiales

Ancianos

La experiencia clínica no detectó ninguna diferencia entre los pacientes ancianos con respecto a la tasa de respuesta, aunque se reportó una mayor sensibilidad en algunos de estos pacientes no puede ser excluida. La edad no modificó los parámetros farmacocinéticos de la vinorelbina.

Poblaciones pediátricas

No se estableció la seguridad y eficacia en esta población. Por este motivo, la administración no es recomendada.

Insuficiencia hepática

Vinorgen Oral® puede ser administrado en una dosis estándar de 60 mg/m²/semana en pacientes con desórdenes hepáticos moderados (bilirrubina < 1,5 x LSN y ALAT y/o ASAT entre 1,5 y 2,5 x LSN). En pacientes con desórdenes hepáticos moderados (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente de los valores de ALAT y ASAT) **Vinorgen Oral®** debe ser administrado en un dosis de 50 mg/m²/semana.

No se recomienda la administración de **Vinorgen Oral®** en pacientes con deterioro hepático severo, habida cuenta que no hay datos suficientes en esta población para determinar los perfiles de farmacocinética, eficacia y seguridad.

Insuficiencia renal

La excreción renal de vinorelbina es baja. No existen motivos, desde el punto de vista farmacocinético, para disminuir la dosis de **Vinorgen Oral®** en pacientes con insuficiencia renal seria.

Modo de administración

Vinorgen Oral® debe ser administrado estrictamente por boca.

Vinorgen Oral® debe ser tragado entero con agua, sin ser masticado, succionado o disuelta la cápsula.

Se recomienda administrar la cápsula con algún alimento.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la vinorelbina u otros alcaloides de la vinca o cualquiera de los excipientes.
- Enfermedades que afecten significativamente la absorción
- Resección significativa del estómago o intestino delgado

- Recuento de neutrófilos < 1.500/mm³ o infección severa actual o reciente (dentro de las dos semanas).
- Recuento de plaquetas < 100.000/mm³
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo
- Lactancia
- Pacientes que requieren oxigenoterapia por un tiempo prolongado.
- En combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuidados especiales

Vinorgen Oral® debe ser prescripto por un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos, que cuente con facilidades para el monitoreo de drogas citotóxicas.

Si el paciente masticca o succiona la cápsula por error, el líquido que contiene es irritante. Proceda a enjuagar la boca con agua o preferentemente con solución salina normal.

Ante la situación que la cápsula se rompa o sufra algún daño, el líquido que contiene es irritante, y de esta manera puede causar daño si se pone en contacto con la piel, mucosa u ojos. Las cápsulas dañadas no deben ser tragadas y deben ser destruidas (de acuerdo al protocolo de las diversas instituciones). Si el contacto ocurre, se deberá lavar inmediatamente la zona con agua o preferentemente solución salina.

En caso de vómitos, dentro de las pocas horas luego de la ingesta del medicamento, este no debe ser re administrado. Se sugiere el tratamiento de soporte con antagonistas 5HT3 (por ejemplo: ondansetrón, granisetrón), para disminuir la incidencia de estos. La incidencia de náuseas/vómitos es mayor con la formulación oral de vinorelbina, con respecto a la formulación intravenosa.

Se recomienda la profilaxis primaria con antieméticos y la administración de las cápsulas con las comidas, ya que ha demostrado la disminución de la incidencia de náuseas y vómitos.

Los pacientes que reciben en forma concomitante morfina u opioides analgésicos, en forma concurrente con laxantes, se recomienda un estricto monitoreo de la movilidad del intestino. La prescripción de laxantes puede ser apropiada en pacientes con antecedentes de constipación.

No deben ingerir la cápsula aquellos pacientes con problemas de intolerancia a la fructuosa, ya que la cápsula contiene sorbitol.

Se debe realizar un estrecho monitoreo hematológico durante el tratamiento (determinación de los valores de hemoglobina y de los leucocitos, neutrófilos y recuento de plaquetas en el día de cada administración). La dosis se determina de acuerdo al estado hematológico:

Si los recuento de neutrófilos disminuyen por debajo de 1.500/mm³ y/o las plaquetas por debajo de 100.000/mm³, el tratamiento debe retrasarse hasta la recuperación.

Cuando se administra la dosis de 80 mg/m², si los recuentos de neutrófilos están por debajo de 500/mm³ o en más de una oportunidad se encontraron entre 500 y 1000/mm³, el tratamiento debe retrasarse hasta la recuperación. La administración no solo se debe postergar, sino también debe disminuirse a una dosis de 60 mg/m² por semana. Es posible que se pueda reescalar la dosis de 60 a 80 mg/m² por semana. Durante los ensayos clínicos, cuando estos se iniciaron con una dosis de 80 mg/m², pocos pacientes desarrollaron complicaciones de neutropenia en forma excesiva incluidos aquellos con un pobre *performance status*. De tal forma, que se recomienda que la dosis de inicio sea de 60 mg/m² aumentándola a 80 mg/m², si la primera fue bien tolerada.

Si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de infección, se deberá realizar una pronta investigación.

Precauciones especiales de uso

Se debe tener un especial cuidado en pacientes con:

- Historia de enfermedad cardíaca isquémica
- Pobre *performance status*.

Vinorgen Oral® no se debe administrar en forma conjunta con la radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.

Vinorgen Oral® está contraindicado con la vacuna contra la fiebre amarilla. No se recomienda su uso con otras vacunas con virus atenuados.

Se debe tener precaución cuando se combina **Vinorgen Oral®** con inhibidores o inductores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la combinación con fenitoína y con itraconazol. La vinorelbina oral fue estudiada en pacientes con desórdenes hepáticos en las siguientes dosis:

-60 mg/m² en 7 pacientes con desórdenes hepáticos leves (bilirrubina < 1,5 x LSN y ALAT y/o ASAT entre 1,5 y 2,5 x LSN).

-50 mg/m² en 6 pacientes con desórdenes hepáticos moderados (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente de los valores de ALAT y ASAT).

La seguridad y farmacocinética de la vinorelbina no cambió en estos pacientes con las dosis analizadas.

La vinorelbina oral no fue estudiada en pacientes con desórdenes hepáticos severos. De tal forma, que su uso en estos pacientes está contraindicado.

Como el nivel de excreción renal es bajo, no existe una razón farmacocinética para reducir la dosis de **Vinorgen Oral®** en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones

Uso concomitante contraindicado

Vacuna contra la fiebre amarilla

Como con todas las citoquinas, existe el riesgo de enfermedad fatal generalizada por la vacuna.

Uso concomitante. No recomendado

Vacunas a virus atenuados

Como con todas la citoquinas, existe el riesgo de enfermedad generalizada por la vacuna, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes con inmunodepresión por su enfermedad de base. Se recomienda el uso de vacunas inactivadas cuando existe (por ejemplo, poliomielitis).

Fenitoína

Como con todas las citoquinas, se puede observar un aumento en el riesgo de convulsiones por la disminución de la absorción digestiva de la fenitoína por las drogas citotóxicas o la pérdida de eficacia de las drogas citotóxicas por aumento del metabolismo hepático de la fenitoína.

Itraconazol

Se puede observar una disminución del metabolismo hepático, con el aumento de la toxicidad neurológica de los alcaloides de la vinca (como con todos los alcaloides de la vinca).

Uso concomitante. Para tomar en consideración

Cisplatino

No hay interacciones farmacocinéticas mutuas cuando se combina vinorelbina con cisplatino en varios ciclos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de granulocitopenia asociada con vinorelbina cuando se usa en forma concurrente con cisplatino es mayor que cuando se usa como agente único.

Mitomicina C

El riesgo de broncoespasmo y disnea están aumentados. Se han observado casos excepcionales de neumonitis intersticial.

Ciclosporina, tacrolimus

Inmunodepresión excesiva, con el riesgo de linfoproliferación.

Los alcaloides de la vinca son sustratos de la glicoproteína P y ante la ausencia de estudios específicos, se debe tener cuidado cuando se combina **Vinorgen Oral®** con moduladores fuertes de este transportador de membrana.

La combinación de **Vinorgen Oral®** con otras drogas que tienen toxicidad a nivel medular pueden exacerbar los efectos adversos de mielosupresión. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se combinó vinorelbina con otros agentes quimioterápicos (paclitaxel, docetaxel, capecitabina y ciclofosfamida oral). La CYP3A4 es la principal enzima involucrada en el metabolismo de vinorelbina, la combinación con inhibidores fuertes de esta isoenzima (por ejemplo antifúngicos azólicos como el ketoconazol e itraconazol) puede aumentar las concentraciones en sangre de la vinorelbina y la combinación con inductores fuertes (como ser rifampicina, fenitoína) puede disminuir las concentraciones en sangre de vinorelbina. La farmacocinética de las cápsulas de vinorelbina no se modificó con drogas antieméticas como ser ondansetrón, granisetrón.

Según datos obtenidos de un ensayo en fase I, se ha sugerido un aumento en la incidencia de neutropenia grado 3/4 cuando se utiliza vinorelbina por vía intravenosa en combinación con lapatinib. En este estudio, la dosis recomendada de vinorelbina intravenosa, en un esquema de tres semanas, fue de 22,5 mg/m² en días 1 y 8, mientras que la dosis de lapatinib fue de 1000 mg/día. Este tipo de combinación debe ser administrada con precaución.

Tratamiento anticoagulante

Como con todas las drogas citotóxicas, la frecuencia del monitoreo del **RIN/INR** (*International Normalised Ratio*) debería ser aumentado debido a las potenciales interacciones con los anticoagulantes orales y el aumento de la variabilidad de la coagulación en los pacientes con cáncer. Los alimentos no modifican la farmacocinética de la vinorelbina.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

Vinorelbina puede inducir daños cromosómicos, pero no fue mutagénico en el ensayo de Ames.

Se asume que vinorelbina puede causar efectos mutagénicos (inducción de la aneuploidia y poliploidia) en hombres.

Vinorelbina fue embrio-feto-letal y teratogénico, en estudios llevados a cabo en animales.

No fueron descritos efectos hemodinámicos en perros que recibieron vinorelbina a la máxima dosis tolerada, solamente algunos menores, como alteraciones no significativas en la repolarización como los

observados con otros alcaloides de la vinca. No se observaron efectos cardiovasculares en primates que recibieron dosis repetidas de vinorelbina en 39 semanas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes disponibles con respecto al uso de vinorelbina en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad a nivel embrionario y teratogenicidad. Sobre la base de resultados en estudios en animales y la acción farmacológica de este producto medicinal, existe un riesgo potencial de anomalías de embrionarias y fetales.

Vinorgen Oral® no se debe usar durante el embarazo, a menos que se espere que los beneficios superen a los riesgos. Si la mujer se embarazó durante el tratamiento, se debe informar a la paciente acerca de los riesgos para el nonato y debe ser monitoreada cuidadosamente. Se debe considerar la posibilidad de consejo genético.

Mujeres con potencial de fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medios de anticoncepción efectivos durante el tratamiento y por lo menos 3 meses después de finalizar la terapia.

Lactancia

Se desconoce si la vinorelbina se excreta con la leche humana. No se ha estudiado la excreción de vinorelbina en animales. El riesgo de excreción en la leche materna no puede ser excluido. De esta forma, la lactancia debe ser discontinuada antes de iniciar la terapia con **Vinorgen Oral®**.

Fertilidad

Los hombres tratados con **Vinorgen Oral®** deben ser avisados que no podrán engendrar niños durante el tratamiento y por lo menos 3 meses después del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento se le debe avisar la posibilidad de conservar esperm, por la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la terapia con vinorelbina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios de los efectos sobre la habilidad de manejar y utilizar máquinas. Pero sobre la base del perfil farmacodinámico de vinorelbina, no está afectada la habilidad de manejar y utilizar máquinas. Sin embargo, se deberá tener precaución en aquellos pacientes tratados con vinorelbina que tengan algunos efectos adversos de la droga.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas fue determinada a partir de los estudios clínicos en 316 pacientes (132 con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y 184 con cáncer de mama) quienes recibieron los regímenes recomendados de vinorelbina (las tres primeras administraciones de 60 mg/m²/semana, seguidas de 80 mg/m²/semana). Las reacciones adversas fueron descritas utilizando los criterios de toxicidad común de NCI:

Las categorías de frecuencia se definen como:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
- Raras (≥1/10000 a <1/1000)
- Muy raras (<1/10000)
- No conocidas (reportes poscomercialización).

Efectos indeseables reportados con vinorelbina cápsulas

Experiencia pre-comercialización

Los reportes adversos más comunes fueron: depresión de la médula ósea con neutropenia, anemia y trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y constipación. También se reportaron frecuentemente fatiga y fiebre.

Experiencia poscomercialización

Vinorelbina cápsulas se puede utilizar como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos como cisplatino o capecitabina.

El sistema que fue afectado con mayor frecuencia fue la sangre y los tejidos linfáticos, los desórdenes gastrointestinales y las condiciones en el sitio de administración. Esta información es consistente con la experiencia pre-comercialización.

Infecciones e infestaciones

- Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, vírales o fúngicas sin neutropenia en diferentes sitios (G1–4: 12,7%; G3-4: 4,4%).
- Frecuentes: Infecciones bacterianas, vírales o fúngicas como resultado de la depresión de la médula ósea y/o compromiso del sistema inmune (infecciones neutropénicas), que usualmente son reversibles con la terapia apropiada. Infección neutropénica G3-4: 3,5%.
- No conocida: Sepsis por neutropenia. Septicemia complicada y en ocasiones fatal.

Desórdenes de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuentes: Depresión de la médula ósea, principalmente neutropenia (G1–4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%) que es reversible.

Toxicidad limitante de la dosis. Leucopenia G1–4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%. Anemia G1–4: 67,4%; G3–4: 3,8%. Trombocitopenia G1–2: 10,8%.

- Frecuentes: Neutropenia asociada con fiebre (por encima de 38°C), que incluye neutropenia febril (G4: 2,8%)

Desórdenes del metabolismo y la nutrición

- No conocida: Hiponatremia severa.

Desórdenes psiquiátricos

- Frecuentes: Insomnio: G1–2: 2,8%

Desórdenes del sistema nervioso

- Muy frecuentes: Desórdenes neurosensoriales G1–2: 11,1%, que generalmente se limitan a la pérdida de los reflejos tendinosos y no ser severos.

- Frecuentes: Desórdenes neuromotores: G1–4: 9,2%; G3–4: 1,3%. Cefalea: G1–4: 4,1%, G3–4: 0,6%. Vértigo: G1-4: 6%; G3–4: 0,6%. Desórdenes del gusto: G1–2: 3,8%

- No conocida: Ataxia grado 3: 0,3%

Desórdenes oculares

- Frecuentes: Desórdenes visuales G1–2: 1,3%

Desórdenes cardíacos

- Poco frecuentes: Fallo cardíaco y disritmia cardíaca.

- No conocida: Infarto de miocardio en pacientes con antecedentes cardíacos o factores de riesgo cardíacos.

Desórdenes vasculares

- Frecuentes: Hipertensión G1–4: 2,5%; G3-4: 0,3%. Hipotensión G1–4: 2,2%; G3-4: 0,6%.

Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

- Frecuentes: Disnea G1–4: 2,8%; G3–4: 0,3%. Tos G1–2: 2,8%.

Desórdenes gastrointestinales

- Muy frecuentes: Náuseas: G1–4: 74,7%; G3–4: 7,3%. Vómitos: G1–4: 54,7%; G3–4: 6,3%, el tratamiento de soporte como antagonistas 5HT3 (ondansetrón) puede disminuir la aparición de náuseas y vómitos. Diarrea. G1–4: 49,7%; G3–4: 5,7%. Anorexia G1–4: 38,6%; G3–4: 4,1%. Estomatitis G1–4: 10,4%; G3–4: 0,9%. Dolor abdominal G1–4: 14,2%. Constipación G1–4: 19%; G3–4: 0,9%. La prescripción de laxantes puede ser apropiada en pacientes con historia de constipación y/o que reciben terapia concomitante con analgésicos opioides.

Desórdenes gástricos: G1–4: 11,7%

- Frecuentes: Esofagitis G1–3: 3,8%; G3: 0,3%. Disfagia G1–2: 2,3%.

- Muy raras: Íleo paralítico G3–4: 0,9% (excepcionalmente fatal). La terapia se puede reanudar luego de la recuperación de la movilidad intestinal.

- No conocida: Sangrado gastrointestinal.

Desórdenes hepatobiliares

- Frecuentes: Desórdenes hepáticos: G1–2: 1,3%

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

- Muy frecuentes: Alopecia (usualmente de naturaleza moderada) G1–2: 29,4%.

- Frecuentes: Desórdenes en la piel G1–2: 5,7%.

Desórdenes músculo esquelético y del tejido conectivo

- Frecuentes: Artralgia (incluyendo dolor en mandíbula), Mialgia G1–4: 7%; G3–4: 0,3%

Desórdenes urinarios y renales

- Frecuentes: Disuria G1–2: 1,6%. Otros desórdenes genitourinarios: G1–2: 1,9%

Desórdenes generales y condiciones en el sitio administración

- Muy frecuentes: Fatiga/malestar G1–4: 36,7%; G3–4: 8,5%. Fiebre G1–4: 13,0%; G3–4: 12,1%
- Frecuentes: Dolor, incluyendo dolor en el sitio del tumor: G1–4: 3,8%; G3–4: 0,6% Escalofríos G1–2: 3,8%.

Investigaciones

- Muy frecuentes: Pérdida de peso G1–4: 25%; G3–4: 0,3%
- Frecuentes: Ganancia de peso G1–2: 1,3%

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

La sobredosis con **Vinorgen Oral®** cápsulas puede provocar hipoplasia de la médula ósea en algunas situaciones asociada con infección, fiebre, ileo paralítico y desórdenes hepáticos.

Procedimientos de emergencia

Las medidas serán aplicadas según las recomendaciones médicas y estas podrán ser medidas de soporte generales, como ser transfusión de sangre, factores de crecimiento y antibióticos de amplio espectro. Se recomienda un estrecho monitoreo de la función hepática.

Antídoto

No hay antídoto conocido para la sobredosis de **Vinorgen Oral®**. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694 / (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160 / (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Vinorgen Oral® 20 mg: Envase con 1 o 4 blíster que contienen 1 cápsula blanda cada uno.

Vinorgen Oral® 30 mg: Envase con 1 o 4 blíster que contienen 1 cápsula blanda cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

--

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

--

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

--

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado por Lotus Pharmaceutical Company Limited, N° 30, Chenggong 1st Road, Sinsing Village, Nantou City, Nantou County, TW-540, Taiwan (República de China), bajo licencia de AlvoGen Malta (Out-Licensing) Limited. Importado y comercializado por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

--

EMAMS. Certificado N°: 59445

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 3360/21

--

--

--

--

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com