

Ref.; UCD139/24



## REVISIÓN DE SEGURIDAD DE VINORELBINA-NUEVAS REACCIONES ADVERSAS



**Resumen:** El ISP da a conocer nueva información de seguridad asociada al uso de vinorelbina y alerta sobre la importancia de reconocer oportunamente los signos y síntomas que pueden indicar embolia pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible e hiperpigmentación de la piel en serpentina. Además, estimula a los profesionales de la salud y pacientes a notificar a este Instituto cualquier sospecha de reacción adversa provocada por este producto farmacéutico.

La vinorelbina es un fármaco antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca que está registrado en Chile desde 1993. Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer broncopulmonar no microcelular y del cáncer de mama avanzado, en las siguientes presentaciones: solución inyectable de 10 mg/mL y de 50 mg/5 mL [1].

En febrero del año 2023, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó, en su Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano [2], nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los datos de farmacovigilancia, asociada a vinorelbina, la que se señala en la tabla 1.

Tabla 1. Nuevos riesgos asociados a vinorelbina.

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Vinorelbina (oral, I.V.)	Embolia pulmonar
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Vinorelbina (I.V.)	Hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación supra venosa en serpentina)

Estos hallazgos se sustentan en lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité de Farmacovigilancia y Evaluación de Riesgos (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) [3], en el que se señala que, teniendo a la vista la información obtenida de los ensayos clínicos, la literatura, y las notificaciones espontáneas, que en algunos casos muestran una relación temporal estrecha y/o una reexposición positiva, la relación causal entre vinorelbina y los eventos embolia pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible e hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación supravascular en serpentina) es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto para los medicamentos que contienen vinorelbina, debe modificarse en consonancia.

La embolia pulmonar, también llamada enfermedad tromboembólica venosa, consiste en la formación de trombos en el sistema circulatorio venoso que pueden ser liberados a la circulación general y llegar a las arterias pulmonares. El trombo puede desarrollarse en un vaso sanguíneo en cualquier parte del cuerpo, a menudo en la pierna o en la pelvis. La embolia pulmonar es una afección grave que puede causar un daño permanente en el pulmón afectado, provocando bajos niveles de oxígeno en la sangre o lesiones en otros órganos del cuerpo por no recibir suficiente oxígeno [4].

Ref.; UCD139/24

Por otra parte, el síndrome de encefalopatía posterior reversible es un síndrome clínico-radiológico caracterizado por dolor de cabeza, convulsiones, pérdida de consciencia y alteraciones visuales e imágenes radiológicas características de edema vasogénico parietooccipital [5].

La hiperpigmentación de la piel supravenosa en serpentina, puede presentarse debido a que la vinorelbina es un medicamento moderadamente vesicante, capaz de producir flebitis y otras reacciones adversas cutáneas a nivel local. Estas lesiones se desarrollan como pápulas y placas rojas o violáceas con líneas eritematosas que siguen la red venosa superficial en un patrón lineal o serpentino (ver figura 1). Estos síntomas iniciales suelen aparecer desde 24 horas hasta 15 días tras la administración intravenosa del fármaco y la hiperpigmentación ocurre espontáneamente entre 1-3 semanas [6,7].



Figura 1. Hiperpigmentación de la piel supravenosa en serpentina. Imagen extraída de *Ahsen Duygu YETUT et al. Vinorelbine Induced Serpentine Supravenous Hyperpigmentation. J Oncol Sci. 2022;8(1):54-6.*

En nuestro país, el principio activo vinorelbina cuenta con registros sanitarios vigentes para administración intravenosa, los cuales pueden ser revisados en el siguiente link: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>.

Complementando la revisión de seguridad, la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia registra, en el período comprendido entre el 01 de enero de 2022 al 30 de septiembre de 2024, 6 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a vinorelbina [8], ninguna de ellas asociada a los eventos relacionados con la presente nota informativa.

Frente a estos nuevos riesgos identificados, la misión del Instituto de Salud Pública es mantener informados a los pacientes y profesionales de la salud, para lo cual se proporcionan las siguientes recomendaciones [3]:

- Recomendaciones para profesionales de la salud:
  - ✚ Identificar signos que pudieran estar asociados a una posible embolia pulmonar, incluidos el dolor torácico, dificultad al respirar y desfallecimiento.
  - ✚ Solicitar al paciente que informe sobre la aparición de cefaleas, cambios en el estado mental que pueden llevar a confusión y coma, convulsiones, visión borrosa y presión arterial alta, los cuales podrían indicar un trastorno neurológico, como el síndrome de encefalopatía posterior reversible.
  - ✚ Advertir sobre la aparición de color más oscuro de la piel que sigue la trayectoria de las venas, que puede tratarse de hiperpigmentación supravenosa en serpentina, ante lo cual deben buscar orientación profesional.

Ref.: UCD139/24

➤ Recomendaciones para los pacientes:

➤ Consulte a su médico de inmediato, si durante el tratamiento con vinorelbina desarrolla alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor torácico, dificultad al respirar y desfallecimiento, que pueden ser síntomas de coágulo en un vaso sanguíneo en los pulmones (embolia pulmonar).
- Cefaleas, cambios en el estado mental, que pueden llevar a confusión y coma, convulsiones, visión borrosa y presión arterial alta, lo cual podría indicar un trastorno neurológico como el síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Coloración más oscura de la piel, que sigue la trayectoria de las venas.

El Instituto de Salud Pública recuerda a la comunidad que toda sospecha de reacción adversa asociada al uso de vinorelbina u otro medicamento debe ser notificada por los profesionales de la salud, así como puede ser también notificada por los pacientes, a través del Sistema de Vigilancia Integrado, disponible en el siguiente enlace: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>, pues es información relevante que podría permitir conocer mejor el comportamiento de los medicamentos una vez que han sido usados extensamente.



Referencias:

1. Instituto de Salud Pública. Base de datos Institucional GICONA. Vinorelbina. (Consultado 08-10-2024).
2. AEMPS. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2022/>. (Consultada 08/10/2024).
3. EMA. Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/vinorelbine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00003124202204\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/vinorelbine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00003124202204_es.pdf). (Consultado 08-10-2024)
4. Micromedex Products [Internet]. Micromedexsolutions.com. Pulmonary embolism. (Consultado 08-10-2024)
5. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). Oxf Med Case Reports. 2017 Apr 3;2017(4):omx011. doi: 10.1093/omcr/omx011. PMID: 28473920; PMCID: PMC5410886.
6. M<sup>a</sup>L Espinel Vázquez et al. Erupción eritematosa supravenosa persistente por vinorelbina. Caso Clínico. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(1):28-31. DOI:10.4464/MD.2012.40.1.5007.
7. Ahsen Duygu YETUT et al. Vinorelbine Induced Serpentine Supravenous Hyperpigmentation. J Oncol Sci. 2022;8(1):54-6. DOI: 10.37047/jos.2022-8812.
8. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos REDRAM, SVI, RAMESAVI.

