FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VINCRISTINA SULFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

VINCRISTINA SULFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/ mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vincristina Sulfato está disponible como Solución Inyectable de 1 mg/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección o perfusión.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
14 OCT 2021
Firma Profesional

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

El sulfato de vincristina está indicado solo o en combinación con otras terapias antitumorales para el tratamiento de:

- Leucemias, incluyendo leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y crisis blástica de la leucemia mieloide crónica
- Linfomas malignos, incluyendo enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin
- Cáncer Pulmonar (carcinoma broncogénico de células pequeñas)
- Tumor de Wilm
- Neuroblastoma
- Sarcomas de Ewing
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática Verdadera
- Rabdomiosarcoma
- Sarcoma Osteogénico
- Micosis Fungoide
- Carcinoma de Cuello Uterino
- Carcinoma de Mamas
- Melanoma Maligno

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Mutagenicidad

Las pruebas de laboratorio *in vitro* e *in vivo* no han logrado demostrar en forma concluyente que este producto sea mutagénico. La fertilidad después del tratamiento con sulfato de vincristina solo para la enfermedad maligna no ha sido estudiada en humanos. Reportes clínicos tanto de pacientes de sexo masculino como de pacientes de sexo femenino que recibieron quimioterapia con agentes múltiples que incluyó sulfato de vincristina, indican que pueden ocurrir azoospermia y amenorrea en pacientes postpuberales. Cuando se administra el mismo tratamiento a pacientes prepuberales, es mucho menos probable que cause azoospermia y amenorrea permanentes.

4.5 Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Fenitoína: Se ha reportado que la administración oral o intravenosa simultánea de combinaciones de fenitoína y quimioterapia antineoplásica que incluyen sulfato de vincristina, reducen los niveles sanguíneos del anticonvulsivante y aumentan la actividad convulsiva. Aunque no se ha establecido la contribución de los alcaloides de la vinca, podrían requerirse ajustes de la dosis de fenitoína en base al monitoreo sanguíneo sucesivo cuando se utiliza en combinación con sulfato de vincristina.

L-asparaginasa: Cuando el sulfato de vincristina se utiliza en combinación con L-asparaginasa, debe administrarse 12 a 24 horas antes de la administración de la enzima a fin de reducir al mínimo la toxicidad, ya que la administración de L-asparaginasa en primer lugar puede reducir la depuración hepática del sulfato de vincristina.

Radioterapia: Cuando la quimioterapia se administra conjuntamente con radioterapia, el uso del sulfato de vincristina debe retrasarse hasta que la radioterapia haya concluido.

Mitomicina-C: Véase la sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso,** *Respiratorias.*

Inhibidores/inductores de CYP 3A4: Debe tenerse precaución en los pacientes que toman en forma concomitante medicamentos conocidos por inhibir/inducir el metabolismo de medicamentos por las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 de la subfamilia del CYP 3A o en los pacientes con disfunción hepática (véase la sección **4.2 Posología y Método de Administración,** *Uso en la disfunción Hepática*). Se ha reportado que la administración concomitante de sulfato de vincristina con itraconazol o fluconazol (inhibidores conocidos de la misma vía metabólica) causa un inicio más temprano y/o un aumento de la severidad de los efectos secundarios neuromusculares; inductores como la Hierba de San Juan deben administrarse con precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, incluyendo al sulfato de vincristina, y puede conducir a neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda considerar un ajuste de la dosis de sulfato de vincristina.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Sulfato de vincristina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, aunque no hay estudios adecuados y bien controlados. En varias especies animales, el sulfato de vincristina puede inducir efectos teratogénicos, así como embrioletalidad con dosis que son no tóxicas para la hembra preñada. Debe advertírsele a las mujeres con potencial para concebir que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo sulfato de vincristina. Si se utiliza sulfato de vincristina durante el embarazo, o si la paciente se embaraza al estar recibiendo este medicamento, deberá informársele acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si el sulfato de vincristina se excreta en la leche materna en humanos. Debido al potencial de reacciones adversas severas debidas al sulfato de vincristina en bebés lactantes, debe advertírsele a la madre que se abstenga de amamantar mientras esté recibiendo la terapia de vincristina.

4.7 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir y Utilizar Maquinaria

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto del sulfato de vincristina sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Efectos Indeseables

En general, las reacciones adversas son reversibles y se relacionan con la dosis y con las dosis acumulativas. No se recomienda el uso de cantidades pequeñas de sulfato de vincristina diariamente durante periodos largos. La reacción adversa más común es alopecia; las reacciones adversas más problemáticas son de origen neuromuscular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cuando se emplean dosis semanales únicas del medicamento, las reacciones adversas de granulocitopenia, dolor neurítico y estreñimiento generalmente son de corta duración (esto es, menos de 7 días). Cuando la dosis se reduce, estas reacciones pueden disminuir o desaparecer. Parecen aumentar cuando la cantidad calculada del medicamento se administra en dosis divididas. Otras reacciones adversas, tales como alopecia, pérdida sensitiva, parestesia, dificultad para caminar, marcha precipitada, pérdida de los reflejos de los tendones profundos y debilitamiento muscular pueden persistir por lo menos mientras continúe la terapia. La disfunción sensitivomotora generalizada puede volverse progresivamente más severa con el tratamiento continuo. En la mayoría de los casos, desaparecen hacia la sexta semana, aproximadamente, después de la suspensión del tratamiento, pero las dificultades neuromusculares pueden persistir durante periodos prolongados en algunos pacientes. Puede haber recrecimiento del pelo mientras continúa la terapia de mantenimiento.

Las reacciones adversas reportadas están listadas abajo según la clasificación por sistema de órganos MEDRA (del inglés **Med**ical **D**ictionary for **R**egulatory **A**ctivities) y por frecuencia.
Las frecuencias se definen como: Muy frecuente (≥1/10; ≥10%), Frecuente (≥1/100 a <1/10; ≥1% a <10%), Infrecuente (≥1/1000 a <1/100; ≥ 0,1% a <1%), Rara (≥1/10000 a <1/1000; ≥0,01% a <0,1%), Muy Rara (<1/10000; <0,01%), y Frecuencia Desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por Sistema de Órganos	**Muy Frecuente**	**Frecuente**	**Infrecuente**	**Rara**	**Muy Rara**	**Frecuencia Desconocida**
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático	Trombocitopenia[a], Anemia					Granulocitopenia
Trastornos del Sistema Inmune						Reacción anafiláctica[b], Angioedema[b]
Trastornos Endocrinos						Secreción inapropiada de hormona antidiurética[c]
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales	Hiponatremia Disminución del apetito					Deshidratación, Hiperuricemia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos del Sistema Nervioso	Parálisis del nervio peroneo[e], Parestesia		Coma			Parálisis, Convulsión[f], Parálisis múltiples de nervios craneales[g], Pérdida de sensibilidad, Arreflexia, neuralgia, Dolor de glándula salival, Lesión neural, Nistagmo, Ataxia, Trastorno del equilibrio, Trastorno de la marcha, Mareo, Dolor de cabeza
Trastornos Visuales						Ceguera transitoria, Atrofia óptica[h]
Trastornos del Oído y Laberinto						Sordera[i], Vértigo
Trastornos Cardíacos						Infarto al miocardio[j], Enfermedad arterial coronaria[j]
Trastornos Vasculares						Hipotensión, Hipertensión
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		Dolor Orofaríngeo				Síndrome de distrés respiratorio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

						agudo, Broncoespasmo
Trastornos Gastrointestinales	Estreñimiento[k], Dolor abdominal, vómitos, náuseas	Íleo paralítico, Diarrea				Perforación intestinal, Necrosis gastrointestinal, Ulceración de la boca
Trastornos Hepatobiliares						Enfermedad venooclusiva hepática[m]
Trastornos de la piel y Tejido Subcutáneo	Alopecia					Erupción[b]
Trastornos Musculoesqueléticos, del Tejido Conectivo y Huesos	Mialgia, Dolor de huesos	Dolor de mandíbula				Atrofia muscular, Dolor en extremidades, Dolor lumbar
Trastornos Renales y Urinarios		Retención urinaria[n]				Nefropatía por ácido úrico, Poliuria, Disuria, Vejiga urinaria atónica
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de la Administración						Pirexia, Reacción en el sitio de la inyección
Investigaciones	Disminución de peso					

a. Si hay trombocitopenia presente al inicio del tratamiento, esta puede mejorar antes de la aparición de remisión medular.
b. Reportada en pacientes que reciben sulfato de vincristina como parte de un régimen múltiple de quimioterapia.
c. Manifestado por una alta excreción de sodio en orina en presencia de hiponatremia, enfermedad renal o adrenal, hipotensión, y deshidratación.
d. A menudo limitante de la dosis.
e. Se manifiesta como dificultad para caminar, marcha precipitada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

f. Frecuentemente con hipertensión.
g. Afectando especialmente a los músculos extraoculares y laríngeos.
h. Con ceguera.
i. Temporal o permanente.
j. Reportado en asociación a combinaciones de quimioterapia que incluían sulfato de vincristina administradas a pacientes previamente tratados con radiación mediastinal.
k. El estreñimiento puede tomar la forma de impacto del colon superior y durante el examen físico el recto puede encontrase vacío.
l. El íleo paralítico puede ocurrir particularmente en niños. El íleo se revertirá por sí mismo al descontinuar la sulfato de vincristina temporalmente y con tratamiento sintomático.
m. Especialmente en niños.
n. Otros medicamentos que se conoce causan retención urinaria (particularmente en ancianos) deben, en lo posible, ser descontinuadas durante los primeros días luego de la administración de sulfato de vincristina.

4.9 Sobredosis

Los efectos secundarios después del uso de sulfato de vincristina están relacionados con la dosis. En niños menores de 13 años de edad, ha ocurrido la muerte después de la administración de dosis de sulfato de vincristina que fueron de 10 veces la dosis recomendada para la terapia. Pueden ocurrir síntomas severos en este grupo de pacientes después de la administración de dosis de 3 a 4 mg/m^2. Puede esperarse que los adultos experimenten síntomas severos después de la administración de dosis únicas de 3 mg/m^2 o más. Por lo tanto, después de la administración de dosis más altas de las recomendadas, puede esperarse que los pacientes experimenten efectos secundarios exagerados.

El cuidado de apoyo debe incluir lo siguiente: (a) prevención de los efectos secundarios que resultan del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (esto incluiría la restricción de la ingestión de líquidos y quizás la administración de un diurético que afecte la función del asa de Henle y el túbulo distal); (b) la administración de anticonvulsivantes; (c) el uso de enemas o catárticos para prevenir el íleo (en algunos casos, podría ser necesaria la descompresión del tracto gastrointestinal); (d) monitoreo del sistema cardiovascular; (e) determinación de los recuentos sanguíneos diarios como una guía en los requerimientos de transfusión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se ha observado que el ácido folínico tiene un efecto protector en ratones normales a los que se les administraron dosis letales de sulfato de vincristina. Reportes de casos aislados sugieren que el ácido folínico puede ser útil en el tratamiento en humanos que han recibido una sobredosis. Un programa sugerido consiste en administrar 100 mg de ácido folínico por vía intravenosa cada 3 horas durante 24 horas, y luego cada 6 horas durante por lo menos 48 horas. Se pronostica que los niveles tisulares de sulfato de vincristina permanecerán significativamente elevados durante por lo menos 72 horas. El tratamiento con ácido folínico no elimina la necesidad de las medidas de apoyo mencionadas arriba.

Debido a que en el dializado aparecen sólo cantidades muy pequeñas del medicamento, es improbable que la hemodiálisis sea útil en casos de sobredosis.

No hay datos clínicos publicados sobre las consecuencias de la ingesta oral de sulfato de vincristina. En caso de ingesta oral, el estómago debe evacuarse, seguido de la administración oral de carbón activado y un catártico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Citotóxicas – El sulfato de vincristina es un medicamento antineoplásico.

El sulfato de vincristina actúa uniéndose a la proteína tubulina en los microtúbulos, que es esencial para la formación de husos en las células de división rápida. Estos husos separan los cromosomas en la mitosis. Por lo tanto, el sulfato de vincristina inhibe el ácido nucleico y la síntesis de proteínas en estas células. La división celular se detiene en la metafase. En ausencia de un huso mitótico intacto, los cromosomas se dispersan a lo largo del citoplasma celular, o se agregan en formaciones inusuales, como estrellas. La incapacidad de los cromosomas para segregarse correctamente conduce a la muerte celular.

El sitio de unión de la tubulina para el sulfato de vincristina es el mismo que ocupan otros alcaloides de la vinca, pero distinto del de otros alcaloides que se unen a la tubulina, como la colchicina y la podofilotoxina. Se requieren sólo concentraciones diminutas de sulfato de vincristina (<0.1 mol) para la inhibición de la tubulina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

El sulfato de vincristina debe administrarse por inyección o perfusión intravenosa, ya que es inactivo por vía oral. Hay mucha variación en su farmacocinética entre distintos individuos; no hay una clara relación proporcional con la dosis. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con cáncer han mostrado un patrón de deterioro sérico trifásico después de la inyección intravenosa rápida. Las vidas medias inicial, media y terminal son de 5 minutos, 2.3 horas y 85 horas, respectivamente; sin embargo, el margen de la vida media terminal en humanos es de 19 a 155 horas. El hígado es el principal órgano excretor en humanos y animales; aproximadamente el 80% de una dosis de sulfato de vincristina inyectada aparece en las heces, y el 10 a 20% puede encontrarse en la orina. Dentro de un periodo de 15 a 30 minutos después de la inyección, más del 90% del medicamento se distribuye de la sangre a los tejidos, en donde permanece estrechamente, pero no irreversiblemente, unido. El sulfato de vincristina penetra la Barrera Hematoencefálica muy pobremente.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

La LD_{50} de sulfato de vincristina en ratones es de 4.7 mg/kg (IP) y de 3 mg/kg (iv). En ratas ip, la LD_{50} es de 1.2 mg/kg. En ratones criados, tratados con una sola inyección ip de 0.25 a 0.35 mg/kg, el sulfato de vincristina el día 9 del embarazo mostró índices de reabsorción fetal de 49% a 57% (control: 6%) y el 32% a 66% de los fetos que sobrevivieron mostraron malformaciones. Ni las pruebas *in vivo* ni las pruebas *in vitro* han logrado demostrar en forma concluyente que el sulfato de vincristina sea mutagénico.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Manitol, Agua para Inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

El sulfato de vincristina nunca debe mezclarse con ningún otro medicamento, y no debe diluirse en soluciones que aumenten o reduzcan el pH fuera del límite de 3.5 a 5.5. No debe mezclarse con ninguna substancia distinta a solución salina normal o glucosa en agua.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6.3 Periodo de Almacenamiento.

24 meses

6.4 Precauciones Especiales para su Almacenamiento

Refrigerado, 2-8°C, protegido de la luz

6.5 Naturaleza y Contenido de Envase

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla de polipropileno, tapón de goma y sello de aluminio, con un disco de polipropileno, etiquetado, conteniendo solución.
Caja de cartulina impresa, que contiene frasco ampolla de propileno, etiquetado, conteniendo solución.

6.6 Instrucciones de Uso y Manejo.

Guía para el manejo seguro de agentes antineoplásicos: Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres del personal que estén embarazadas.

- El medicamento debe ser reconstituido por personal capacitado. Esto debe llevarse a cabo en un área designada. La superficie de trabajo debe cubrirse con papel absorbente desechable reforzado con plástico.

- Deben usarse guantes, máscaras y ropa de protección adecuados.

- Deben tomarse precauciones para evitar que el medicamento entre en contacto con los ojos accidentalmente. Si llegara a ocurrir contaminación accidental, esta podría resultar en irritación severa (o si el medicamento se administró bajo presión, puede ocurrir incluso ulceración corneal). Si ocurre contaminación, los ojos deben lavarse muy bien con agua de inmediato.

- Deben usarse adaptadores Luer-lock en todas las jeringas y equipos. Se recomienda el uso de jeringas de diámetro grande para reducir al mínimo la presión y la posible formación de aerosoles. Esta última puede reducirse mediante el uso de una aguja de ventilación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- No debe añadirse líquido adicional al frasco ampolla antes de retirar la dosis. La solución de sulfato de vincristina debe retirarse introduciéndola en una jeringa de precisión, midiendo la dosis cuidadosamente. No debe añadirse líquido adicional al frasco ampolla en un intento por vaciarlo completamente.

- Deben tenerse el cuidado y la precaución adecuados en la disposición de los artículos (jeringas, agujas, etc.) empleados para reconstituir los medicamentos citotóxicos.

- Siempre que la solución y el contenedor lo permitan, los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar cualquier partícula o coloración anormal antes de la administración.

Documento referencia utilizado para la actualización: CDS versión 4.0

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL