

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SULFATO DE VINCRISTINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	1,0 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 bulbos de vidrio ámbar con 1 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	KOREA UNITED PHARM. INC., Sejong-si, República de Corea.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-03-196-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	18 de diciembre de 2003.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Sulfato de vincristina	1,0 mg
Metilparabeno	
Propilparabeno	
D- Manitol	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

El Sulfato de vincristina se indica en leucemias agudas.

También es útil en combinación con otros agentes antineoplásicos en enfermedad de Hodgkin, sarcoma linfático, granuloma retículo celular, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y tumor de Wilms.

### Contraindicaciones:

No se debe administrar vincristina a pacientes con la forma desmielinizante del síndrome Charcot-Marie-Tooth.

Pacientes con hipersensibilidad moderada a la droga.

### Precauciones:

Pacientes con problemas hepáticos.

Pacientes con disfunción renal.

Pacientes con supresión de la médula ósea.

Pacientes con infección complicada.

Pacientes con historial de enfermedades neuromusculares.

Pacientes con varicela (ocurre enfermedad fatal sistémica).

#### Precauciones Generales

Nefropatía ácido úrica aguda, que puede ocurrir después de la administración de agentes oncolíticos, se ha reportado con Sulfato de vincristina.

En presencia de leucopenia o una infección complicada, la administración de la dosis siguiente de Sulfato de vincristina debe considerarse cuidadosamente.

El Sulfato de vincristina se administra cautelosamente.

Ocasionalmente han ocurrido infección, manifestación de tendencias de sangramiento y exacerbación.

#### Precauciones de Aplicación

Esta preparación es solamente para uso intravenoso.

Debe ser administrada por personal con experiencia en la administración de Sulfato de vincristina.

La administración intratecal de Sulfato de vincristina generalmente da como resultado la muerte. El tratamiento de pacientes después de una administración intratecal de Sulfato de vincristina incluye la eliminación del fluido espinal y lavado con solución Ringer Lactato, así como otras soluciones, y no evita la parálisis ascendente y la muerte. En un caso, la parálisis progresiva de un adulto se detuvo siguiendo el tratamiento iniciado inmediatamente después de la inyección intratecal.

Será más seguro eliminar la mayor cantidad de fluido espinal posible a través de un acceso lumbar.

El espacio subaracnoideo debe lavarse con solución Ringer Lactato por infusión continua a través de un catéter en el ventrículo lateral cerebral a una velocidad de 150 ml/h con eliminación a través del acceso lumbar

Tan pronto como esté disponible plasma fresco congelado, se diluyen 25 ml en 1 litro de solución Ringer Lactato y se realiza la infusión a través del catéter cerebro ventricular a una velocidad de 75 ml/h con eliminación a través del acceso lumbar. La velocidad de infusión se ajusta para mantener un nivel proteico en el fluido espinal de 150 mg/dl.

Se administran 10 g de Ácido glutámico intravenosamente en las 24 horas seguidos de 500 mg oral y 3 veces al día durante 1 mes o hasta que la disfunción neurológica se estabilice.

El papel del ácido glutámico en este tratamiento no es claro y puede no ser esencial.

El derrame de Sulfato de vincristina al tejido circundante durante la administración intravenosa puede provocar necrosis en el sitio de la inyección.

Por lo tanto, la vincristina se debe utilizar con cautela.

Se debe tener cuidado de evitar la contaminación de los ojos con las concentraciones de sulfato de vincristina empleadas clínicamente.

Si ocurre una contaminación accidental puede producirse una irritación severa (ej. si la droga se administra con presión, aún ulceración corneal) El ojo debe lavarse inmediatamente y de forma vigorosa.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La vincristina solamente debe ser administrada bajo la dirección de un servicio especializado de oncología que tenga las facilidades de monitoreo regular de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después de la administración.

Es extremadamente importante que la aguja intravenosa esté correctamente colocada antes de la inyección de vincristina. El derrame de Sulfato de vincristina al tejido circundante durante la administración intravenosa puede provocar irritación considerable. Si ocurre extravasación, la inyección debe suspenderse inmediatamente y cualquier porción remanente de la dosis debe introducirse por otra vena. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado al área del derrame ayuda a dispersar la droga y a minimizar la molestia y la posibilidad de celulitis. Fatal si se administra intratecalmente.

Esta preparación es para uso intravenoso solamente.

#### Ensayo del Efecto Clínico

Debido a que la toxicidad clínica limitante de la dosis se manifiesta como neurotoxicidad, la evaluación clínica (ej. Historia, examen físico) resulta necesaria para detectar una modificación en la dosificación.

Después de la administración de Sulfato de vincristina algunos individuos pueden tener una caída en el conteo de las células blancas o de las plaquetas, particularmente cuando la terapia previa o la enfermedad por sí misma ha reducido la función de la médula ósea. Por lo tanto, antes de la administración de cada dosis se debe realizar un conteo sanguíneo completo. La elevación aguda del ácido úrico sérico puede también ocurrir durante la inducción de la remisión en la leucemia aguda, estos niveles deben determinarse frecuentemente durante las primeras 3 ó 4 semanas de tratamiento o tomar medidas adecuadas para prevenir la nefropatía ácido úrica. Se debe consultar al laboratorio que realiza estos análisis para establecer el índice de valores normales.

#### **Efectos indeseables:**

Antes del uso de esta droga los pacientes y sus familiares que los cuiden deben estar advertidos de la posibilidad de síntomas adversos. En general las reacciones adversas son reversibles y están relacionadas con la dosis.

La reacción adversa más común es la alopecia; la reacción adversa más problemática es la de origen neuromuscular.

Cuando se emplean dosis individuales semanales, las reacciones adversas de leucopenia, dolor neurítico y constipación ocurren, pero generalmente son de corta duración (ej. menos de 7 días).

Cuando la dosis se reduce, estas reacciones disminuyen o desaparecen. La severidad de estas reacciones parece incrementarse cuando la cantidad de la droga calculada se administra en dosis divididas.

Otras reacciones adversas tales como alopecia, pérdida de la sensibilidad, parestesia, dificultad al caminar, pérdida de los reflejos de tendones y pérdida de músculos, pueden persistir durante la continuación de la terapia.

La disfunción senso-motora puede hacerse progresivamente más severa con la continuación del tratamiento.

Aunque muchos de estos síntomas desaparecen aproximadamente a las 6 semanas después de discontinuar el tratamiento, pueden persistir algunas dificultades neuromusculares por períodos prolongados en algunos pacientes. Puede ocurrir crecimiento del cabello aunque se mantenga la terapia.

Efectos hematológicos: El Sulfato de vincristina no parece que tenga ningún efecto considerable constante en las plaquetas o en las células rojas de la sangre.

La depresión medular grave no es generalmente un efecto dosis-limitante. Sin embargo, se han reportado anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Efectos endocrinos: Ocurrencia rara de un síndrome que pueda atribuirse a una inapropiada secreción de la hormona antidiurética en pacientes tratados con Sulfato de vincristina. Este síndrome está caracterizado por una excreción elevada de sodio en la orina en presencia de hiponatremia, están ausentes enfermedad renal o adrenal, hipotensión, deshidratación, azotemia y edema clínico. Con la pérdida de fluidos ocurren incrementos en la hiponatremia y en la pérdida renal de sodio.

Efectos gastrointestinales: Pueden ocurrir constipación, calambres abdominales, náuseas, vómitos, ulceración bucal, diarrea, íleo paralítico, necrosis y perforación intestinal y anorexia. La constipación puede llegar a impactar el colon superior y por examen físico, estar vacío el recto. El dolor abdominal estando el recto vacío puede confundir al médico.

Todos los casos responden a enemas y laxantes.

Para los pacientes que reciben Sulfato de vincristina se recomienda un régimen profiláctico rutinario contra la constipación.

Puede ocurrir íleo paralítico (que mimetiza al abdomen quirúrgico) particularmente en pacientes jóvenes. El íleo puede ser reversible por sí mismo con una interrupción temporal del Sulfato de vincristina y cuidados sintomáticos.

Efectos cardiovasculares: Han ocurrido hipo e hipertensión.

Cuando se aplica quimioterapia combinada, que incluye al Sulfato de vincristina en pacientes previamente tratados con radiación mediastinal, ésta se ha asociado a enfermedades arteriales y a infarto del miocardio.

La causalidad no ha sido establecida.

Efectos respiratorios: Seguida a la administración de los alcaloides de vinca se han reportado acortamiento en la respiración y broncoespasmo severo. Estas reacciones se han encontrado más frecuentemente cuando los alcaloides de vinca se emplean combinados con mitomicina-C y pueden requerir de un tratamiento agresivo, particularmente cuando existe una disfunción pulmonar previa.

Efecto genitourinario: Han ocurrido poliuria, disuria y retención urinaria debido a que se produce una atonía de la vejiga. Otras drogas conocidas que provocan retención urinaria deben, si fuera posible, discontinuarse durante los primeros días seguidos a la administración de Sulfato de vincristina (particularmente en ancianos).

Efectos neurológicos: Frecuentemente hay una secuencia de desarrollo de efectos neuromusculares colaterales. Inicialmente sólo se encuentran afecciones sensoriales y parestesia. Con la continuación del tratamiento, dolor neurítico y después pueden ocurrir dificultades motoras. No existen reportes de cualquier agente que pueda revertir las manifestaciones neuromusculares que acompañan la terapia con Sulfato de vincristina.

Pérdida de los reflejos de los tendones profundos, gota en los pies, ataxia y parálisis de los músculos controlados por los nervios motores craneales, pueden ocurrir en ausencia de afecciones motoras en cualquier lugar, los músculos extraoculares y laríngeos son los más comúnmente involucrados.

Se han reportado dolores en la mandíbula, faringe, glándula parótida, huesos, espalda, miembros y mialgias. Los dolores en estas áreas pueden ser severos.

En algunos pacientes que han recibido Sulfato de vincristina se han reportado convulsiones, frecuentemente con hipertensión. En niños se han reportado casos de convulsiones seguidas de coma.

Efectos cutáneos: Se han reportado alopecia, hiperhidrosis y exfoliación dérmica.

Efectos oculares: Se han reportado ceguera cortical transitoria y atrofia óptica con ceguera.

Efectos de hipersensibilidad: En pacientes que recibieron vincristina como parte de regímenes terapéuticos multidrogas, se han reportado casos raros de reacciones alérgicas típicas, tales como anafilaxis, erupción y edema que están relacionadas temporalmente a la terapia con vincristina.

Otros: Pueden ocurrir fiebre, dolor de cabeza, dislogia y reducción de peso.

### **Posología y modo de administración:**

Esta preparación es solamente para uso intravenoso. La neurotoxicidad parece estar relacionada con la dosis. Debe tenerse extremo cuidado en el cálculo y administración de la dosis ya que una sobredosis puede ser muy grave o fatal.

La concentración de Sulfato de vincristina es de 1 mg/ml. No se debe añadir ningún fluido adicional al bulbo tratando de vaciarlo completamente. La droga se administra intravenosamente en intervalos semanales.

La dosis usual de Sulfato de vincristina para niños es de 2 mg/m<sup>2</sup>. Para niños con peso de 10 kg o menos la dosis inicial debe ser de 0,05 mg/kg, administrado una vez a la semana. La dosis usual de Sulfato de vincristina para adultos es de 1,4 mg/m<sup>2</sup>. La inyección debe ser administrada en 1 minuto.

### **Precauciones**

Es extremadamente importante que la aguja intravenosa esté correctamente colocada antes de la inyección de vincristina. El derrame de Sulfato de vincristina al tejido circundante durante la administración intravenosa puede provocar irritación considerable. Si ocurre extravasación, la inyección debe suspenderse inmediatamente y cualquier porción remanente de la dosis debe introducirse por otra vena. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado al área del derrame ayuda a dispersar la droga y a minimizar la molestia y la posibilidad de celulitis. Siempre que la solución y el envase lo permitan, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración.

### **Sobredosis**

Los efectos colaterales seguidos a la administración de Sulfato de vincristina están relacionados con la dosis. Se debe tener extremo cuidado en el cálculo y la administración de la dosis ya que una sobredosis puede ser grave o de consecuencias fatales. No exceder los 2 mg de una dosis total.

Por consiguiente, después de la administración de dosis mayores que las recomendadas, se puede esperar que pacientes presenten efectos colaterales exagerados.

Las medidas de soporte deben incluir:

Prevención de los efectos colaterales resultantes del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Esto incluye restricción del consumo de fluido y quizás el uso de un diurético afecte la función del lazo de Henle y el túbulo distal.

Administración de anticonvulsivantes

Uso de catárticos para prevenir íleo (en algunos casos pudiera ser necesario la descompresión del tracto gastrointestinal).

Monitoreo del sistema cardiovascular.

Determinación de conteos sanguíneos diarios como guía para los requerimientos de transfusión.

Se ha observado que el ácido fólico tiene un efecto protector en ratones normales a los cuales se administraron dosis letales de vincristina. Casos aislados sugieren que el ácido fólico puede ser beneficioso en el tratamiento de humanos que han recibido sobredosis.

Se sugieren 15 mg de ácido fólico administrado intravenosamente cada 3 horas durante 24 horas y después cada 6 horas por, al menos, 48 horas. Teóricamente (basados en datos farmacocinéticos) puede esperarse que los niveles tisulares de Sulfato de vincristina se mantengan significativamente elevados por unas 72 horas, al menos. El tratamiento con dosis de ácido fólico no significa que se deban eliminar las medidas de soporte mencionadas anteriormente.

#### Precauciones para su manejo

El Sulfato de vincristina nunca debe mezclarse con cualquier otra droga y no debe ser diluida en soluciones que aumenten o disminuyan el pH fuera del rango normal de 3,5 a 5,5. No debe mezclarse con cualquier otra cosa que no sea solución salina normal o glucosa en agua, Después de la preparación el Sulfato de vincristina debe administrarse en pocas horas.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La administración simultánea oral o intravenosa de fenitoína y combinaciones quimioterapéuticas antineoplásicas que incluyen Sulfato de vincristina se han repetido para reducir los niveles sanguíneos del anticonvulsivante y para incrementar la actividad epiléptica. El ajuste de la dosis debe estar basada en monitoreo seriado de nivel sanguíneo. La contribución del Sulfato de vincristina a esta interacción no es clara. La interacción puede ser el resultado de una absorción reducida de la fenitoína y un incremento en el índice de este metabolito y eliminación.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

El Sulfato de vincristina provoca daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Cuando se administra Sulfato de vincristina a ratones y hamsters preñadas en dosis que causan la resorción del 23% al 85% de los fetos, se producen malformaciones fetales en los que sobreviven.

Cinco monos a los cuales se les dieron dosis únicas de Sulfato de vincristina entre los días 27 y 34 de la preñez, 3 de los fetos fueron normales al término y 2 de los fetos viables tuvieron malformaciones extremadamente evidentes al término.

En muchas especies de animales el Sulfato de vincristina puede inducir teratogénesis así como muerte de los embriones que no son tóxicos al animal preñado. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras la está recibiendo, debe informársele el daño potencial para el feto.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

Los efectos colaterales que siguen al uso del Sulfato de vincristina están relacionados con la dosis.

En niños por debajo de 13 años de edad, la muerte ocurre después de la administración de dosis que fueron 10 veces superiores a la recomendada para la terapia. En este grupo de pacientes pueden ocurrir síntomas graves después de dosis de 3 a 4 mg/m<sup>2</sup> Debe esperarse que los adultos presenten síntomas graves después de dosis únicas de 3 mg/m<sup>2</sup> o más. Por lo tanto, después de administraciones superiores a las dosis recomendadas, los pacientes pueden experimentar efectos colaterales exagerados. Las medidas de soporte deben incluir:

Prevención de los efectos colaterales resultantes del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética. Esto incluye restricción del consumo de fluido y quizás el uso de un diurético afecte la función del lazo de Henle y el túbulo distal.

Administración de anticonvulsivantes.

Uso de enemas o catárticos para prevenir íleo (en algunos casos pudiera ser necesario la descompresión del tracto gastrointestinal).

Monitoreo del sistema cardiovascular.

Determinación de conteos sanguíneos diarios como guía para los requerimientos de transfusión.

Se ha observado que el ácido fólico tiene un efecto protector en ratones normales a los cuales se administraron dosis letales de Sulfato de vincristina (Cancer Res. 1963,23:1390). Casos aislados sugieren que el ácido fólico puede ser beneficioso en el tratamiento de humanos que han recibido sobredosis.

Se sugieren 15 mg de ácido fólico administrado intravenosamente cada 3 horas durante 24 horas y después cada 6 horas por, al menos, 48 horas. Teóricamente (basados en datos farmacocinéticos) puede esperarse que los niveles tisulares de Sulfato de vincristina se mantengan significativamente elevados por unas 72 horas, al menos. El tratamiento con dosis de ácido fólico no significa que se deban eliminar las medidas de soporte mencionadas anteriormente.

La mayoría de la dosis intravenosa de Sulfato de vincristina se excreta a la bilis después de una unión rápida en los tejidos. Debido a que una muy pequeña cantidad de la droga aparece en los dializados, la hemodiálisis no es muy útil en los casos de sobredosis. Un incremento en la severidad de los efectos colaterales puede esperarse en pacientes con enfermedad hepática lo suficientemente severa como para disminuir la excreción biliar. El aumento de la excreción fecal de la vincristina administrada parenteralmente se ha demostrado en perros pre-tratados con colestiramina. No hay datos publicados sobre el empleo de la colestiramina como antídoto en humanos. No existen datos clínicos publicados relacionados con las consecuencias de la ingestión oral de vincristina. Si ocurriera una ingestión oral el estómago debe ser evacuado. La evacuación debe ser seguida de la administración de carbón activado como catártico.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01CA02.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Alcaloides de plantas y otros productos naturales. Alcaloides de la vinca y análogos

El sulfato de vincristina, es la sal de un alcaloide obtenido de la flor de una planta, (*Vinca rosae Linn.*).

Mecanismo de acción: La vincristina bloquea la mitosis deteniendo el proceso de división celular, mediante la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico durante la metafase; su acción es específica en la fase M del ciclo de división celular. También puede interferir con el metabolismo de los aminoácidos.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Distribución/Absorción: Dentro de 15 a 30 minutos después de inyectado, más del 90 % del medicamento pasa de la sangre a los tejidos, a los que se fija de manera firme, pero no irreversible. No atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades significativas. No pasa bien al líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo: Hepático.

Unión a proteínas: El 75 % aproximadamente se une a la proteína plasmática.

Vida media: Después de una inyección intravenosa rápida de sulfato de vincristina, la depuración del medicamento del suero es trifásica. Las vidas medias correspondientes a la fase inicial, intermedia y final son 5 minutos, 2,3 horas y 85 horas, respectivamente. Sin embargo, la vida media correspondiente a la fase final varía entre 19 y 155 horas.

Fase alfa: 0,07 horas.

Fase beta: 2,27 horas.

Fase gamma: 85 horas.

Excreción: Principalmente hepática, el 80 % de una dosis inyectada se elimina en heces y del 10 % al 20 % en orina.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Sulfato de vincristina es extremadamente tóxico y debe manipularse con cuidado. Debe evitarse el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos. Si ocurre contacto accidental con la piel o mucosas se debe irrigar copiosamente con agua durante 15 minutos y consultar inmediatamente con el médico.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica usar siempre guantes impermeables cuando se manipulen los bulbos que contengan sulfato de vincristina. Deben considerarse todos los procedimientos estándares aplicables a la manipulación apropiada de agentes anticancerígenos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2020.