

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VINCRIPTINA SULFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg/mL

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

VINCRIPTINA 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.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Vincristina sulfato está indicada sola 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

4.2 Posología y Método de Administración

Esta preparación es exclusivamente para uso intravenoso (IV). Puede ser fatal si se administra por vía intratecal (véase las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**). Debe ser administrada sólo por individuos con experiencia en quimioterapia para el cáncer (véase la sección **6.6 Instrucciones de Uso y Manejo**).

Debe tenerse extremo cuidado al calcular y administrar la dosis de vincristina sulfato, ya que la sobredosis puede tener resultados muy serios o fatales (véase la sección **4.9 Sobredosis**).

La dosis calculada de vincristina solución para inyección debe administrarse ÚNICAMENTE a través de una vena, ya sea mediante inyección intravenosa (bolo IV) o perfusión (IV) de acuerdo con el protocolo de tratamiento y bajo supervisión constante para detectar signos de extravasación.

Inyección: Bolo intravenoso

La inyección directa en la vena (inyección intravenosa) se puede completar en aproximadamente un minuto.

Perfusión intravenosa

La inyección de vincristina sulfato diluida se puede perfundir a través de un recipiente de plástico flexible (por ejemplo: bolsa de perfusión) ya sea directamente a un catéter/aguja intravenosa o en una perfusión intravenosa corriente de solución salina normal o glucosa en agua, la que sea más adecuada para el paciente (véase la sección **6.2 Incompatibilidades**). Se recomienda administrar la solución durante 5 a 10 minutos después de la dilución en una bolsa de perfusión de 50 mL (50 mL de cloruro de sodio u otro diluyente compatible). Después de la administración, la vena debe enjuagarse minuciosamente. Se debe tener cuidado para evitar la extravasación, ya que puede causar úlcera local.

PARA REDUCIR EL POTENCIAL DE ERRORES DE MEDICACIÓN FATALES DEBIDOS A UNA VÍA DE ADMINISTRACIÓN INCORRECTA, SE RECOMIENDA QUE LA INYECCIÓN DE VINCRISTINA SULFATO SE DILUYA EN UN RECIPIENTE DE PLÁSTICO FLEXIBLE Y PROMINENTEMENTE ETIQUETADO COMO SE INDICA **SOLO PARA USO INTRAVENOSO - FATAL SI SE DA POR OTRAS VÍAS (véanse las secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**).**

Si llegara a ocurrir una fuga al tejido circundante durante la administración intravenosa de vincristina sulfato, podría causar una irritación considerable. La inyección debe interrumpirse de inmediato y cualquier porción restante de la dosis debe reintroducirse en otra vena. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado en el área de la fuga ayudan a dispersar el medicamento y se cree que disminuye las molestias y la posibilidad de celulitis.

Uso en Adultos:

Vincristina sulfato se administra por vía intravenosa en intervalos semanales. La dosis recomendada es de 1.4 a 1.5 mg/m² hasta un máximo de 2 mg a la semana.

La dosis siempre debe ajustarse individualmente, debido al estrecho margen que existe entre los niveles terapéuticos y los niveles tóxicos y a las variaciones individuales en la respuesta.

Uso en pacientes de edad avanzada:

Igual que el Uso en Adultos.

Uso en Niños:

La dosis usual es de 2 mg/m². Para niños con un peso de 10 kg o menos, la dosis inicial debe ser de 0.05 mg/kg, administrada una vez a la semana.

Uso en la Disfunción Hepática:

Se recomienda una reducción de 50% en la dosis de vincristina sulfato para los pacientes que tienen un valor de bilirrubina directa en suero superior a 3 mg/100 mL (51 µM/L) (véase la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Disfunción Hepática**).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la vincristina sulfato o a cualquiera de sus excipientes.

La administración intratecal generalmente produce la muerte (véase la sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Tratamiento de la Administración Intratecal**).

No debe administrarse vincristina sulfato a pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Exclusivamente para uso intravenoso. Puede ser fatal si se administra por vía intratecal (véanse las secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.3 Contraindicaciones**).

Tratamiento de Emergencia de la Administración Intratecal Accidental

Después de la administración intratecal, la remoción del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el lavado con Ringer Lactato y otras soluciones, no ha prevenido la parálisis ascendente que conduce a la muerte. En un adulto se detuvo la parálisis, con cierta recuperación, mediante el siguiente tratamiento iniciado de inmediato:

1. Remoción de tanto LCR como sea posible retirar de forma segura.
2. Lavado con solución Ringer Lactato mediante perfusión continua a 150 mL/h, a través de un catéter en un ventrículo lateral cerebral y removido a través del acceso lumbar, hasta obtener plasma fresco congelado.
3. Luego, se administraron 25 mL de plasma fresco congelado, diluido con 1 L de solución Ringer Lactato, de manera similar a 75 mL/h. La velocidad de perfusión se ajustó para mantener el nivel de proteínas del líquido espinal a 150 mg/dL.
4. Se administraron 10 g de ácido glutámico IV durante 24 horas, seguidos de 500 mg tres veces al día por vía oral durante un mes. El ácido glutámico puede no ser esencial.

Hematológicas

Es menos probable que ocurra granulocitopenia después de una terapia que ha sido efectiva con vincristina sulfato que con sulfato de vinblastina y otros agentes oncolíticos. Un estudio de los efectos secundarios de la solución de vincristina sulfato inyectable en todos los grupos de edad revela que generalmente es la toxicidad neuromuscular, más que la toxicidad en la médula ósea, la que limita la dosificación. Sin embargo, debido a la posibilidad de granulocitopenia, tanto el médico como el paciente deben estar atentos a los signos de cualquier infección que pudiera causar complicaciones. Aunque la granulocitopenia preexistente no necesariamente es una contraindicación a la administración de vincristina sulfato, la aparición de granulocitopenia durante el tratamiento considera una evaluación cuidadosa antes de administrar la siguiente dosis.

Disfunción Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática suficiente para reducir la excreción biliar pueden presentar un aumento en la severidad de los efectos secundarios.

Nefropatía por Ácido Úrico

Nefropatía aguda por ácido úrico, la cual puede ocurrir después de la administración de agentes oncológicos, se ha reportado con vincristina sulfato.

Neurológicas

Debe prestarse especial atención a la dosificación y a los efectos secundarios neurológicos si se administra vincristina sulfato a pacientes con enfermedad neuromuscular preexistente, y cuando se están utilizando otros medicamentos con potencial neurotóxico.

Si se diagnostica Leucemia a nivel del Sistema Nervioso Central, podrían requerirse agentes adicionales, ya que la vincristina sulfato no parece atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades adecuadas.

Respiratorias

Se han reportado entrecortamientos agudos del aliento y broncoespasmo severo después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones se han encontrado con mayor frecuencia cuando el alcaloide de la vinca se usó en combinación con mitomicina-C, y pueden ser serias cuando hay una disfunción pulmonar preexistente. El inicio puede ocurrir en unos minutos o en varias horas después de inyectar el alcaloide de la vinca, y puede ocurrir hasta 2 semanas después de la dosis de Mitomicina. Puede presentarse disnea progresiva que requiere terapia crónica. La vincristina sulfato no debe volver a administrarse.

Malignidades Secundarias

Los pacientes que han recibido quimioterapia con vincristina sulfato en combinación con medicamentos contra el cáncer conocidos por ser carcinogénicos han desarrollado malignidades secundarias. No se ha determinado de qué manera contribuye la vincristina sulfato al desarrollo de estas malignidades. No se encontró evidencia de carcinogenicidad después de la administración intraperitoneal en ratas y ratones, aunque este estudio fue limitado.

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 vincristina sulfato 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 vincristina sulfato, 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 vincristina sulfato, 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 vincristina sulfato.

L-asparaginasa:

Cuando la vincristina sulfato 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 de la vincristina sulfato.

Radioterapia:

Cuando la quimioterapia se administra conjuntamente con radioterapia, el uso de la vincristina sulfato 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 vincristina sulfato 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.

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

Vacunas de virus vivos:

El uso concomitante de vincristina sulfato con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus y aumentar las reacciones adversas del virus de la vacuna y/o reducir la respuesta de anticuerpos del paciente a la propia vacuna debido a que los mecanismos normales de defensa pueden ser suprimidos por el tratamiento con vincristina sulfato. La inmunización de estos pacientes debe realizarse con extrema precaución, y sólo después de una evaluación exhaustiva del cuadro hematológico y con el consentimiento del médico que está llevando a cabo la terapia con vincristina sulfato. El lapso entre la suspensión del medicamento que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de muchos factores diferentes y se estima que varía de un período de 3 meses a 1 año.

Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés):

Los G-CSF como filgrastim y pegfilgrastim deben administrarse al menos 24 horas después de recibir quimioterapia citotóxica incluyendo vincristina sulfato, debido al aumento del riesgo de mielosupresión.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben vincristina sulfato. Debido al potencial de genotoxicidad, teratogenicidad y embriotoxicidad, se recomienda a las pacientes con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de vincristina sulfato.

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de vincristina sulfato.

Uso en el embarazo

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

Deterioro de la fertilidad

Según los informes clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida (véase la sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**). Se recomienda discutir la preservación de la fertilidad con hombres y mujeres antes del tratamiento.

Lactancia

No se sabe si vincristina sulfato se excreta en la leche materna en humanos. Debido al potencial de reacciones adversas severas debidas a la vincristina sulfato en bebés lactantes, debe advertírsele a la madre que se abstenga de amamantar mientras esté recibiendo la terapia de vincristina sulfato y durante 1 mes después de la última dosis del tratamiento o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir y Utilizar Maquinaria

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la vincristina sulfato 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 vincristina sulfato diariamente durante periodos largos. La reacción adversa más común es alopecia; las reacciones adversas más problemáticas son de origen neuromuscular.

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 **M**edical **D**ictionary for **R**egulatory **A**ctivities) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$; $\geq 1\%$ a $< 10\%$), Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$; $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$; $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), Muy Rara ($< 1/10.000$; $< 0,01\%$), 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 |
| 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 Orofaringeo | | | | Síndrome de distrés respiratorio 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 vincristina sulfato 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.
- 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 vincristina sulfato 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 encontrarse vacío.
- l. El íleo paralítico puede ocurrir particularmente en niños. El íleo se revertirá por sí mismo al discontinuar la vincristina sulfato temporalmente y con tratamiento sintomático.
- m. Especialmente en niños.
- n. Otros medicamentos que se conoce causan retención urinaria (particularmente en pacientes de edad avanzada) deben, en lo posible, ser discontinuadas durante los primeros días luego de la administración de vincristina sulfato.

4.9 Sobredosis

Los efectos secundarios después del uso de vincristina sulfato están relacionados con la dosis. En niños menores de 13 años, ha ocurrido la muerte después de la administración de dosis de

vincristina sulfato 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/m². Puede esperarse que los adultos experimenten síntomas severos después de la administración de dosis únicas de 3 mg/m² 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.

Se ha observado que el ácido folínico tiene un efecto protector en ratones normales a los que se les administraron dosis letales de vincristina sulfato. 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 vincristina sulfato 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 vincristina sulfato. 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 – Vincristina sulfato es un medicamento antineoplásico.

Vincristina sulfato 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, la vincristina sulfato 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 la vincristina sulfato 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 vincristina sulfato ($<0,1$ mol) para la inhibición de la tubulina.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Vincristina sulfato 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 vincristina sulfato 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. Vincristina sulfato penetra la Barrera Hematoencefálica muy pobremente.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

La LD_{50} de vincristina sulfato 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, la vincristina sulfato en 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 la vincristina sulfato sea mutagénica. Como quelante clásico de tubulina, el principal modo de acción de la vincristina es la aneugenicidad, pero en dosis más altas y en intervalos de dosificación prolongados, la expresión de clastogenicidad se convierte en una posibilidad.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Manitol, Agua para Inyectables c.s.

Para ajustar pH: Hidróxido de sodio, Ácido sulfúrico, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Vincristina sulfato 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 sustancia distinta a solución salina normal o glucosa en agua.

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 vincristina sulfato inyectable 1 mg/1 mL en viales de vidrio transparente Tipo I de 2 mL con cierre de caucho de bromobutilo y junta de aluminio con tapa flip-off.

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.
- No debe añadirse líquido adicional al frasco ampolla antes de retirar la dosis. La solución de vincristina sulfato 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 6.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Teléfono: 800392348