FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vincristina Pfizer 1 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 1 mg de sulfato de vincristina.

Cada vial de 1 ml contiene 1 mg de sulfato de vincristina.
Cada vial de 2 ml contiene 2 mg de sulfato de vincristina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Leucemia aguda.
- Linfomas malignos, incluyendo: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (tipos linfocítico, de células mixtas, histiocíticos, no diferenciado, nodular y difuso).
- Rabdomiosarcoma.
- Neuroblastoma.
- Tumor de Wilms.
- Sarcoma osteogénico.
- Micosis fungoides.
- Sarcoma de Ewing.
- Cáncer de mama.
- Melanoma maligno.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- Tumores ginecológicos de la infancia, Púrpura trombocitopénica idiopática verdadera, refractaria a la esplenectomía y a un tratamiento a corto plazo con esteroides adrenocorticales.

4.2. Posología y forma de administración

El sulfato de vincristina sólo se debe administrar por vía intravenosa. **Si se administra por vía intratecal es letal** (ver secciones 4.3 y 4.4.).

Posología

Adultos: El sulfato de vincristina debe administrarse una vez a la semana. La dosis usual es de 1,4 mg/m^2 de superficie corporal por semana hasta un máximo de 2 mg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica: La dosis usual es de 1,5 mg/ m^2 a 2,0 mg/m^2 de superficie corporal una vez a la semana. En niños que pesen 10 kg o menos, la dosis inicial es de 0,05 mg/kg administrada 1 vez a la semana.

Pacientes de edad avanzada: Aunque no es necesaria una pauta posológica distinta a la del adulto, se deberá considerar el estado fisiológico de estos pacientes y la posible disminución de sus funciones orgánicas.

Pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática verdadera: Pueden responder al sulfato de vincristina, pero no se recomienda este medicamento como tratamiento inicial para dicho proceso (ver sección 4.1). Las dosis semanales recomendadas de sulfato de vincristina, administradas durante 3 ó 4 semanas, han producido remisiones permanentes en algunos pacientes. Si no responden tras la administración de 3 a 6 dosis, es poco probable que con dosis adicionales se obtengan resultados favorables.

Pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de sulfato de vincristina en pacientes que tengan un valor de bilirrubina directa en suero superior a 3 mg/100 ml. Dado que el sulfato de vincristina se excreta por la bilis se deberá considerar un ajuste de dosis en caso de obstrucción biliar (ver sección 4.4).

Pacientes con otras condiciones que requieren ajuste de dosis: Puede ser necesario un ajuste de dosis en pacientes con enfermedad neuromuscular pre-existente, en pacientes que estén en tratamiento con fármacos potencialmente neurotóxicos y/o en pacientes que estén en tratamiento concomitante con voriconazol (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Forma de administración

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

Inyección intravenosa lenta
La inyección directa en la vena (inyección IV lenta) o a través de un catéter/aguja intravenosa, se puede completar en aproximadamente un minuto.

Perfusión intravenosa
La inyección de sulfato de vincristina diluida se puede perfundir mediante un recipiente de plástico flexible (por ejemplo, una bolsa de perfusión) o en perfusión intravenosa continua de solución salina normal o solución de glucosa, lo que sea más adecuado para el paciente (ver sección 6.2). 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 se debe enjuagar minuciosamente. Debe tener cuidado para evitar la extravasación, ya que esto puede causar úlceras locales.

Para reducir la posibilidad de errores de medicación mortales debidos a una vía de administración incorrecta, se recomienda encarecidamente diluir el sulfato de vincristina en un recipiente de plástico flexible en lugar de en una jeringa. La minibolsa debe estar etiquetada de manera visible como se indica: "PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE – MORTAL SI SE ADMINISTRA POR OTRAS VÍAS" (ver secciones 4.3 y 4.4). Las jeringas con sulfato de vincristina se deben etiquetar para indicar:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

"PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE – MORTAL SI SE ADMINISTRA POR OTRAS VÍAS".

Las jeringas preparadas de forma extemporánea que contengan sulfato de vincristina se deben empaquetar en una envoltura con la etiqueta "**No retire la envoltura hasta el momento de la inyección.** PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE – MORTAL SI SE ADMINISTRA POR OTRAS VÍAS".

La administración de Vincristina Pfizer deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia (ver sección 6.6).

Se deberá tener un extremo cuidado al calcular y administrar la dosis de sulfato de vincristina ya que la sobredosis puede tener resultados muy graves o incluso mortales (ver secciones 4.4 y 4.9).

El sulfato de vincristina se ha administrado bajo muy diferentes esquemas de dosificación y en combinación con otros muchos fármacos. Debido al estrecho rango entre los niveles terapéutico y tóxico, y a la variabilidad de la respuesta, la dosis deberá ser siempre minuciosamente ajustada, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

No es recomendable el uso diario de dosis bajas de sulfato de vincristina durante periodos prolongados

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración por vía intratecal (ver sección 4.4).
- Pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
- Pacientes que estén recibiendo radioterapia en zona hepática.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El sulfato de vincristina es para **uso intravenoso exclusivamente (ver sección 4.2).**

No debe administrarse por vía intramuscular, subcutánea, ni intratecal.

La administración intratecal de vincristina puede ser mortal (ver secciones 4.2 y 4.3).

Tratamiento de emergencia por una administración intratecal accidental: El tratamiento de los pacientes después de la administración intratecal de sulfato de vincristina ha incluido la extracción inmediata del líquido cefalorraquídeo y el lavado con Ringer lactato, así como con otras soluciones, lo que no ha evitado la parálisis ascendente y muerte. En un caso se detuvo la parálisis progresiva en un adulto siguiendo el tratamiento indicado a continuación, iniciado inmediatamente después de la inyección intratecal.

1. Se extrajo a través del acceso lumbar todo el líquido cefalorraquídeo que fue posible sin poner en peligro la vida del paciente.

2. El espacio subaracnoideo fue lavado con solución de Ringer lactato administrada por perfusión continua a través de un catéter situado en un ventrículo cerebral lateral con un flujo de 150 ml/hora. El líquido cefalorraquídeo se extrajo a través del acceso lumbar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

3. Tan pronto como se dispuso de plasma fresco congelado, se administraron 25 ml diluidos en 1 litro de solución de Ringer lactato, a través del catéter situado en el ventrículo cerebral lateral con un flujo de 75 ml/hora, haciendo la extracción a través del acceso lumbar. Se ajustó la velocidad de la perfusión para mantener un nivel proteico en el líquido cefalorraquídeo de 150 mg/dl.

4. Se administraron 10 g de ácido glutámico, por vía intravenosa a lo largo de 24 horas seguido de 500 mg 3 veces al día por vía oral durante 1 mes o hasta que se estabilizó la disfunción neurológica. El papel del ácido glutámico en este tratamiento no está definido y puede no ser esencial.

Se recomienda un régimen profiláctico rutinario contra el **estreñimiento** para todos los pacientes que reciban sulfato de vincristina (ver sección 4.8).

Si se presenta una leucemia que afecte al sistema nervioso central, será necesaria la administración adicional de otros agentes quimioterápicos, puesto que el sulfato de vincristina parece no atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades adecuadas (ver sección 5.2).

Alteraciones neurológicas: La neurotoxicidad es la reacción adversa más importante y limitante de la dosis del sulfato de vincristina. Parece estar relacionada con la dosis y puede verse incrementada con el uso concomitante de otros agentes neurotóxicos, irradiación de la médula espinal o enfermedad neuromuscular previa. Por ello, es necesaria una evaluación clínica periódica para determinar si se requiere un ajuste de dosis (ver sección 4.2 y 4.5).

Alteraciones hematológicas: Después de la administración de vincristina, algunas personas pueden presentar una disminución en el recuento de leucocitos o de plaquetas, particularmente cuando alguna terapia previa o la enfermedad misma hayan reducido la función de la médula ósea. Por consiguiente, debe efectuarse un estudio sanguíneo completo antes de la administración de cada dosis. Aunque la granulocitopenia no está frecuentemente asociada a la terapia con sulfato de vincristina se deberá estar alerta para detectar cualquier signo de infección. Si apareciera granulocitopenia durante el tratamiento o se produjeran síntomas de infección, deberán tenerse en consideración antes de continuar la administración de la siguiente dosis de sulfato de vincristina.

Nefropatía por urato:
- Se han notificado nefropatías agudas por urato en el tratamiento con sulfato de vincristina. Durante la inducción de la remisión en leucemia aguda puede producirse hiperuricemia, por eso, los niveles de ácido úrico deben ser determinados frecuentemente durante las tres o cuatro primeras semanas de tratamiento y se deben tomar las medidas adecuadas para impedir una nefropatía por urato (hidratación adecuada, alcalinización de la orina y/o administración de alopurinol).
- Dado que se ha observado retención urinaria en pacientes en tratamiento con vincristina (ver sección 4.8), la administración de otros fármacos que causen retención urinaria, particularmente en ancianos, debe ser suspendida, si es posible, durante los primeros días de la administración de vincristina.

Deterioro hepático: El deterioro de la función hepática o ictericia pueden justificar un ajuste de dosis, ya que el sulfato de vincristina se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis (ver sección 4.2). Una enfermedad hepática que reduzca significativamente la excreción biliar puede dar como resultado un aumento de la gravedad de las reacciones adversas.

Alteraciones respiratorias: Se han notificado casos de dificultad respiratoria y broncoespasmo grave después de la administración de alcaloides de la vinca. Estas reacciones han tenido lugar con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

más frecuencia cuando el alcaloide de la vinca se ha empleado en combinación con la mitomicina-C y podrían ser graves cuando existe una alteración pulmonar previa. Estas reacciones pueden iniciarse desde unos minutos a varias horas después de inyectar el alcaloide de la vinca y pueden aparecer hasta incluso dos semanas después de la dosis de mitomicina. Puede presentarse disnea progresiva que requiera tratamiento crónico. En estos casos, no se debe volver a administrar vincristina (ver secciones 4.5 y 4.8).

Tumores malignos secundarios al tratamiento: Pacientes que recibieron sulfato de vincristina en combinación con otros antineoplásicos, con potencial carcinogénico conocido, han desarrollado tumores malignos secundarios al tratamiento. No se ha determinado el papel del sulfato de vincristina en la aparición de estos tumores. Tras la administración intraperitoneal del mismo en ratas y ratones no se observaron evidencias de carcinogenicidad, si bien, se trata de un estudio limitado.

Ototoxicidad: Con el tratamiento con alcaloides de la vinca **s**e han notificado casos de daño vestibular y auditivo del octavo nervio craneal, que puede producir sordera total o parcial, temporal o permanente y alteraciones del equilibrio. Por este motivo, habrá de prestarse especial atención cuando el sulfato de vincristina se administre en combinación con otros agentes ototóxicos tales como los compuestos que contienen platino (ver secciones 4.5 y 4.8).

Interacción con antifúngicos azólicos: La administración concomitante de antifúngicos azólicos con vincristina se ha asociado a neurotoxicidad y otras reacciones adversas graves, como convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) e íleo paralítico. Reserve antifúngicos azólicos para pacientes que reciban vincristina y que no tengan opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver sección 4.5).

Vincristina Pfizer contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alopurinol: El alopurinol puede incrementar la incidencia de citotoxicidad inducida por depresión de la médula ósea.

Fenitoína: La administración oral o intravenosa simultánea de fenitoína y poliquimioterapia antineoplásica que incluya vincristina puede reducir las concentraciones sanguíneas del anticonvulsivante e incrementar la actividad convulsiva.

Puede ser necesario un ajuste de dosis de la fenitoína (basado en las determinaciones seriadas de sus niveles en sangre) cuando se utiliza en combinación con el sulfato de vincristina. La contribución de vincristina a esta interacción no se ha determinado con certeza. La interacción puede deberse a la disminución de la absorción de la fenitoína o al aumento en la velocidad de su metabolismo y eliminación.

L-asparaginasa: La administración de L-asparaginasa antes de la administración de vincristina puede disminuir el aclaramiento hepático de ésta, por lo que si estos fármacos se utilizan en combinación, el sulfato de vincristina debe administrarse de 12 a 24 horas antes que el enzima para disminuir la toxicidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Radioterapia: Cuando sea necesaria la administración conjunta de quimioterapia y radioterapia, se deberá posponer la administración de sulfato de vincristina hasta que se haya completado la radioterapia.

Mitomicina-C: Tras la administración conjunta de sulfato de vincristina y mitomicina-C se han notificado casos de dificultad respiratoria y broncoespasmo grave. Estas reacciones se han producido con más frecuencia cuando existía disfunción pulmonar previa (ver secciones 4.4 y 4.8).

Inhibidores/inductores del CYP 3A4: Debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes en tratamiento con fármacos que inhiben/inducen el metabolismo hepático ejerciendo su acción sobre isoenzimas del citocromo P450, en concreto sobre la subfamilia CYP 3A o en pacientes con alteración hepática (ver sección 4.2). Se ha relacionado la administración concomitante de sulfato de vincristina con itraconazol o fluconazol (inhibidores del CYP 3A4) con una aparición temprana y/o una mayor gravedad de los efectos adversos neuromusculares; inductores como la Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*] deben administrarse con precaución.

Aunque no hay estudios *in vivo* ni *in vitro*, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca, incluido el sulfato de vincristina, pudiendo llegar a provocar neurotoxicidad. Por lo tanto, se recomienda considerar un ajuste de dosis de sulfato de vincristina (ver sección 4.2).

Ketoconazol: La administración concomitante de antifúngicos azólicos (p. ej., itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol y fluconazol) con vincristina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de vincristina, lo que puede dar lugar a una aparición temprana o a un aumento de la gravedad de la neurotoxicidad y otras reacciones adversas (ver sección 4.4). Por lo tanto, los antifúngicos azólicos deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban vincristina y solo deben utilizarse cuando no se disponga de opciones alternativas de tratamiento antifúngico o cuando los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos de la combinación. Los pacientes deben ser objeto de un estrecho seguimiento de las reacciones adversas con su uso concomitante.

Fármacos neurotóxicos: La neurotoxicidad del sulfato de vincristina puede verse aumentada con la administración concomitante de otros fármacos neurotóxicos. Por ello, puede ser necesario un ajuste de dosis del sulfato de vincristina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fármacos ototóxicos: La ototoxicidad del sulfato de vincristina puede verse aumentada con la administración concomitante de otros fármacos ototóxicos, tales como los compuestos que contienen platino (ver secciones 4.4 y 4.8).

Vacunas “vivas”:
El uso concomitante de sulfato de vincristina con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus y aumentar las reacciones adversas del virus vacunal 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 sulfato de vincristina. La vacunación de estos pacientes debe realizarse con extrema precaución, y solo después de una evaluación exhaustiva del hemograma y con el consentimiento del médico que está llevando a cabo el tratamiento con sulfato de vincristina. El intervalo de tiempo que transcurre entre la suspensión del medicamento que causa la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad de respuesta del paciente a la vacuna depende de muchos factores diferentes y se estima que varía de un periodo de 3 meses a 1 año.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G):
Los FEC-G, como el filgrastim y el pegfilgrastim, deben administrarse al menos 24 horas después de recibir quimioterapia citotóxica, incluido el sulfato de vincristina, debido a un mayor riesgo de mielosupresión.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben sulfato de vincristina. Debido al potencial de genotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad embrionaria, se debe recomendar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de sulfato de vincristina.
Debido al potencial de genotoxicidad, se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de sulfato de vincristina.

Embarazo

Vincristina Pfizer está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y durante un periodo posterior (ver Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres).

Aunque no se dispone de estudios adecuados y bien controlados, el sulfato de vincristina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

No existe una adecuada información sobre la seguridad del sulfato de vincristina durante el embarazo, ni sobre su efecto sobre la fertilidad. No se ha establecido su potencial teratogénico ni su efecto sobre el feto.

Si las pacientes quedaran embarazadas durante el tratamiento, deben ser advertidas sobre los peligros potenciales para el feto.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En distintas especies animales, el sulfato de vincristina puede inducir efectos teratógenos, así como mortalidad embrionaria a dosis que no son tóxicas para el animal preñado (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el sulfato de vincristina se excreta en la leche materna. Debido a las reacciones adversas que podría producir en el lactante, se debe suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis del tratamiento o suspender el tratamiento durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre (ver sección 4.3).

Fertilidad

Según los informes clínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada (ver sección 4.4). Se recomienda hablar sobre la preservación de la fertilidad con los hombres y las mujeres antes del tratamiento. No se ha podido demostrar de forma concluyente el carácter mutagénico de este producto a través de análisis in vitro e in vivo. No existen estudios en humanos sobre cómo afecta a la fertilidad el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento en monoterapia con sulfato de vincristina. Informes clínicos de estudios en hombres y en mujeres sometidos a tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos entre los que se incluía sulfato de vincristina revelan que en pacientes en edad pospuberal puede producir azoospermia y amenorrea. Cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes en edad prepuberal, es mucho menos probable que cause azoospermia permanente y amenorrea.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas después de la administración de vincristina, al no haber sido evaluado de forma sistemática el efecto del sulfato de vincristina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En general, las reacciones adversas son reversibles y están relacionadas con la dosis y con la dosis acumulativa. La reacción adversa más frecuente es la alopecia, y las reacciones adversas más problemáticas son de origen neuromuscular.

Cuando se emplean dosis únicas semanales, reacciones adversas como granulocitopenia, neuralgias y estreñimiento son, por lo general, de corta duración (menos de 7 días). Cuando se reduce la dosis, dichas reacciones pueden disminuir o desaparecer. La gravedad parece aumentar cuando se administra la cantidad calculada del medicamento, en dosis fraccionadas. Otras reacciones adversas, tales como alopecia, pérdida de sensibilidad, parestesia, dificultad en la marcha, marcha atáxica, arreflexia tendinosa profunda y pérdida de masa muscular, pueden persistir por lo menos mientras continúe la terapia.

La disfunción sensitivomotora generalizada puede volverse progresivamente más grave con la continuación del tratamiento. En la mayoría de los casos, dichas reacciones desaparecen aproximadamente seis semanas después de suspender el tratamiento, pero en algunos pacientes los trastornos neuromusculares pueden persistir durante un tiempo prolongado. El crecimiento del cabello de nuevo puede producirse mientras la terapia de mantenimiento continúa.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas por frecuencia y por clase de órgano o sistema MeDRA.[1] Las frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas[1]

Clase de órgano o sistema	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**Muy raras**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia[a], anemia					Granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico						Reacción anafiláctica[b], angioedema[b]
Trastornos endocrinos						Secreción inadecuada de la hormona antidiurética[c]
Trastornos del	Hiponatrem					Deshidratación,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla de reacciones adversas[1]

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
metabolismo y de la nutrición	ia, apetito disminuido					hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso[d]	Parálisis del nervio peroneo[e], parestesia		Coma			Parálisis, convulsión[f], parálisis múltiple de pares craneales[g], pérdida de sensibilidad, arreflexia, neuralgia, dolor de glándula salival, lesión de nervios, nistagmo, ataxia, alteración del equilibrio, alteración de la marcha, mareo, cefalea
Trastornos oculares						Ceguera transitoria, atrofia óptica[h]
Trastornos del oído y del laberinto						Sordera[i], vértigo
Trastornos cardiacos						Infarto de miocardio[j], enfermedad de las arterias coronarias[j]
Trastornos vasculares						Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo				Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento[k], dolor abdominal, vómitos, náuseas	Íleo paralítico, diarrea				Perforación intestinal, necrosis gastrointestinal, ulceración bucal
Trastornos hepatobiliares						Enfermedad hepática por oclusión venosa[m]
Trastornos de la	Alopecia					Erupción[b]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla de reacciones adversas[1]

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
piel y del tejido subcutáneo						
Trastornos óseos, muscoloesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, dolor óseo	Dolor de mandíbula				Atrofia muscular, dolor en una extremidad, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria[n]				Nefropatía por urato, poliuria, disuria, vejiga urinaria atónica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Pirexia, reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

a. Cuando existe trombocitopenia al iniciarse el tratamiento, esta puede mejorar antes de la aparición de la remisión medular.
b. Notificados en pacientes que recibieron sulfato de vincristina como parte de regímenes poliquimioterápicos.
c. Manifestado por una elevada excreción urinaria de sodio acompañada de hiponatremia, enfermedad renal o adrenal, hipotensión y deshidratación.
d. Con frecuencia limitantes de la dosis.
e. Manifestada como ptosis del pie y marcha atáxica.
f. Con frecuencia acompañada de hipertensión.
g. Afecta particularmente a los músculos extraoculares y laríngeos.
h. Con ceguera.
i. Temporal o permanente.
j. Notificados en asociación con regímenes poliquimioterápicos que incluían sulfato de vincristina cuando se administraron a pacientes previamente tratados con radiación mediastínica.
k. El estreñimiento puede adoptar la forma de retención en la parte superior del colon y se puede constatar que el recto está vacío durante la exploración física.
l. El íleo paralítico puede presentarse sobre todo en niños y se resolverá con la suspensión temporal del sulfato de vincristina y con tratamiento sintomático.
m. Especialmente en niños.
n. La administración de otros fármacos que causen retención urinaria (particularmente en ancianos) debe suspenderse, si es posible, durante los primeros días de la administración de vincristina.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Informes clínicos de hombres y en mujeres sometidos a tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos entre los que se incluía sulfato de vincristina revelan que en pacientes en edad pospuberal se puede producir azoospermia y amenorrea. Cuando el mismo tratamiento es administrado a pacientes en edad prepuberal, es mucho menos probable que cause azoospermia permanente y amenorrea (ver sección 4.6).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los efectos adversos del sulfato de vincristina están relacionados con la dosis. Por ello, una sobredosis puede originar un aumento de estos efectos. Se han notificado casos de muerte en niños menores de 13 años tras la administración de dosis de sulfato de vincristina 10 veces superiores a las recomendadas. En este grupo de pacientes si se administran dosis de 3 a 4 mg/m^2 pueden producirse efectos graves. Se puede esperar que los adultos experimenten síntomas graves después de una dosis ≥ 3 mg/m^2. Por lo tanto, si se administran dosis superiores a las recomendadas es de esperar que los pacientes experimenten efectos adversos de manera exagerada.

Dado que no se ha encontrado un antídoto específico para el sulfato de vincristina, el tratamiento de una sobredosis debe incluir una terapia de apoyo y sintomática:

- La prevención de los síntomas producidos por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética podría incluir la reducción de la ingesta de líquidos y la administración de un diurético que actúe sobre el asa de Henle o el túbulo distal.
- Anticonvulsivantes tales como fenobarbital para controlar las convulsiones.
- Antibióticos si se desarrolla neutropenia y se sospecha de infección.
- Uso de enemas o laxantes para prevenir el íleo (en ocasiones puede ser necesaria la descompresión del tracto gastrointestinal).
- Monitorización del sistema cardiovascular.
- Recuentos hematológicos diarios que sirvan de guía en caso de ser necesaria una transfusión.

La administración de ácido folínico puede ser de ayuda en el tratamiento de la sobredosis, ya que parece tener un papel protector (captador) sobre ratones normales que recibieron una dosis letal de sulfato de vincristina. Las notificaciones de casos aislados sugieren que el ácido folínico puede ser útil en el tratamiento de pacientes que han recibido una sobredosis. Se ha sugerido administrar 100 mg de ácido folínico por vía intravenosa cada tres horas durante 24 horas y después cada seis horas durante un periodo de 48 horas. En teoría, las concentraciones de sulfato de vincristina en los tejidos, obtenidas de datos farmacocinéticos, serían significativas, por lo menos, durante 72 horas. El tratamiento con ácido folínico no elimina la necesidad de efectuar las medidas de soporte antes citadas.

La mayor parte de una dosis intravenosa de sulfato de vincristina es excretada por la bilis, después de fijarse rápidamente a los tejidos. No es probable que la hemodiálisis sea útil en caso de sobredosis porque sólo aparecen muy pequeñas cantidades del medicamento en el dializado.

En perros tratados previamente con colestiramina, se ha demostrado que hay un aumento de la excreción fecal de vincristina administrada por vía parenteral. No hay datos clínicos publicados sobre el uso de colestiramina como antídoto en seres humanos.

Tampoco hay datos clínicos publicados de la ingestión de vincristina. En caso de ingestión accidental, se debe proceder a realizar un lavado gástrico. Posteriormente se debe administrar carbón activado por vía oral, junto con un laxante.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antineoplásicos: alcaloides de la vinca y análogos, código ATC: L01CA02.

Mecanismo de acción
El sulfato de vincristina afecta a la mitosis celular por la unión o cristalización de proteínas microtubulares críticas del huso mitótico, como tubulina, causando con ello una detención de la división celular durante la metafase y la muerte celular. A altas dosis, el fármaco puede inhibir también la síntesis protéica y de ácidos nucléicos.

El sitio de unión a tubulina para el sulfato de vincristina es el mismo que el de otros alcaloides de la vinca, pero distinto al de otros alcaloides como colchicina y podofilotoxina. Se necesitan concentraciones mínimas de sulfato de vincristina (<0.1 mol) para inhibir la tubulina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
El sulfato de vincristina debe ser administrado por vía intravenosa como inyección o en perfusión, puesto que es inactivo por vía oral.

Distribución
En cuanto a su farmacocinética existe mucha variabilidad interindividual y no hay una clara proporcionalidad de dosis. Entre los 15-30 minutos posteriores a la inyección, más del 90% del fármaco se distribuye a los tejidos corporales, uniéndose fuertemente pero no de forma irreversible a las células sanguíneas, especialmente a los glóbulos rojos y plaquetas. El sulfato de vincristina no tiene una penetración significativa en el SNC.
Estudios farmacocinéticos en pacientes con cáncer muestran que tras la administración en inyección rápida el fármaco sigue un modelo tricompartimental. Las semividas inicial, intermedia y final son: 5 minutos, 2.3 horas y 85 horas respectivamente, sin embargo el rango de ésta última en humanos, oscila entre 19 y 155 horas.

Biotransformación
El sulfato de vincristina es ampliamente metabolizado en el hígado.

Eliminación
La principal vía de eliminación del sulfato de vincristina es a través de la bilis, apareciendo alrededor del 80% de la dosis administrada en las heces. Una tercera parte de la dosis administrada puede ser recuperada en heces dentro de las 24 horas siguientes a la administración, y dos terceras partes, dentro de las 72 horas de la administración. Entre el 10 y el 20% de la dosis administrada se excreta por vía renal, apareciendo en orina. Aproximadamente la mitad de la dosis es recuperable en heces y orina como metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La vincristina puede inducir teratogenia y efectos embriotóxicos en animales a dosis que no son tóxicas para el animal preñado.

La DL_{50} de sulfato de vincristina en ratones es 4,7 mg/kg (por vía intraperitoneal) y 3mg/kg (por vía i.v.). En ratas la DL_{50}es 1,2 mg/kg para la via intraperitoneal. En ratones tratados con una única dosis intraperitoneal de 0,25 a 0,35 mg/kg de sulfato de vincristina el día noveno de la gestación, se observaron

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

rangos de resorción fetal del 49 al 57 % (frente al 6% del grupo control) y se observaron malformaciones entre 32 % y el 66 % de los fetos que sobrevivieron. Ni los estudios *in vivo* ni los estudios *in vitro* han demostrado de forma concluyente que el sulfato de vincristina sea mutagénico ni carcinogénico. Por su unión clásica a la tubulina, el principal mecanismo de acción de vincristina es la aneugenicidad, pero a dosis más altas y durante intervalos de administración prolongados, no se puede excluir la manifestación de la clastogenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Ácido sulfúrico,
Hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH de la solución).
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones de sulfato de vincristina y furosemida originan una inmediata precipitación.
El sulfato de vincristina no se debe mezclar con otros fármacos ni ser diluido en soluciones que eleven o bajen el pH fuera de los límites de 3,5 a 5,5. Sólo se debe utilizar solución salina al 0,9% o glucosada al 5 % para su dilución.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vincristina Pfizer se presenta en viales de 2 ml de vidrio Tipo I transparente, con tapones de bromobutilo, cápsula de aluminio y tapón de plástico "flip-off".

Vincristina Pfizer está disponible en viales que contienen 1 ml o 2 ml de solución inyectable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Vincristina Pfizer es para uso intravenoso exclusivamente. La administración por vía intratecal es letal.

El sulfato de vincristina debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la terapia con citotóxicos. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Es sumamente importante cerciorarse de que el catéter o la aguja intravenosa estén bien colocados en la vena antes de inyectar la vincristina. Debe evitarse la extravasación, ya que el sulfato de vincristina es altamente irritante para los tejidos circundantes. Si se produjera una fuga, deberá suspenderse inmediatamente la administración, y continuar la administración del resto de la dosis por

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

otra vena. Para ayudar a dispersar el fármaco y minimizar las molestias y la posibilidad de celulitis, se ha utilizado la inyección local de hialuronidasa con aplicación de calor en la zona.

Vincristina Pfizer no contiene ningún agente conservante o bacteriostático. Los viales, por ello, son de un único uso y la porción no utilizada debe desecharse después de su uso.

Se recomiendan jeringas Luer-Lock. También se recomiendan agujas de diámetro grande para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles pueden reducirse también utilizando una aguja con ventilación durante la preparación.

No añadir liquido al vial para extraer la dosis. Extraer la dosis de sulfato de vincristina en una jeringa precisa, midiendo la dosis cuidadosamente. No añadir liquido al vial para vaciarlo completamente.

Cuando sea posible los fármacos para uso parenteral han de inspeccionarse visualmente, a fin de detectar partículas o decoloración antes de la administración.

Medidas de Protección

El sulfato de vincristina es un fármaco citotóxico y deben tomarse las medidas de seguridad adecuadas durante su manipulación:

- Se recomienda que las mujeres embarazadas no manipulen fármacos citotóxicos, como es el caso del sulfato de vincristina.
- Como con otros fármacos citotóxicos, la dilución del sulfato de vincristina debe ser realizada por parte de personal sanitario entrenado. Debe realizarse en un área designada para ello (preferiblemente en cabina de flujo laminar citotóxica). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Mientras se manipula sulfato de vincristina, debe utilizarse ropa de protección: gafas protectoras, bata, guantes y mascarillas desechables.
- Si la solución contacta accidentalmente con la piel o las mucosas, el área afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Evitar el contacto accidental con los ojos, ya que el sulfato de vincristina es altamente irritante y puede producir ulceración de la córnea. En caso de que se produzca contacto accidental con los ojos deben lavarse inmediatamente con agua abundante.

Procedimiento de vertidos

El personal involucrado en la preparación, transporte y administración de productos citotóxicos debe conocer perfectamente los procedimientos de manejo de vertidos. Por ello, es imperativo disponer de un protocolo validado del manejo de vertidos en todos los lugares de manipulación de citotóxicos. El tratamiento recomendado debería degradar completamente el agente citotóxico sin liberación posterior de productos tóxicos. Se recomienda utilizar una solución al 5% de hidróxido de sodio para neutralizar el sulfato de vincristina. Los utensilios utilizados para diluir el sulfato de vincristina o el material en contacto con el fármaco, deben meterse en una bolsa de polietileno doblemente sellada e incinerarse a 1.100 ºC.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa, 20B.
Parque Empresarial La Moraleja.
28108 Alcobendas (Madrid).
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.378.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/1998 .
Fecha de la última renovación: 28/febrero/2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios