

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vincristina Teva 1 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 1 ml contiene 1 mg de Vincristina sulfato

Cada vial de 2 ml contiene 2 mg de Vincristina sulfato

Cada vial de 5 ml contiene 5 mg de Vincristina sulfato

1 ml de solución contiene 1 mg de vincristina sulfato

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente incolora o ligeramente amarillenta, libre de partículas a parte de burbujas de gas.

El pH es 3,5-5,5 y la osmolaridad es aproximadamente 600 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vincristina Teva 1 mg/ml solución inyectable se utiliza, o bien solo o en combinación con otros medicamentos oncológicos para el tratamiento de:

1. Leucemia linfocítica aguda
2. Linformas malignos, incluyendo enfermedad de Hodgkin's y linfomas no Hodgkin
3. Mieloma múltiple
4. Tumores sólidos, incluyendo carcinoma de mama (metástasis), carcinoma de células pequeñas de pulmón
5. Sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma embrional, tumores neuroectodermales primitivos (tales como meduloblastoma y neuroblastoma), tumor de Wilms y retinoblastoma
6. Púrpura trombocitopénica idiopática. Los pacientes con verdadera PTI refractaria a esplenectomía y tratamiento a corto plazo con esteroides adrenocorticales pueden responder a vincristina pero el medicamento no está recomendado como tratamiento primario de este trastorno.
Las dosis semanalmente recomendadas de vincristina administradas durante 3 a 4 semanas han producido remisiones permanentes en algunos pacientes. Si los pacientes fracasan en la respuesta tras 3 a 6 dosis, es improbable que haya algún resultado beneficioso con las dosis adicionales.

4.2. Posología y forma de administración

VINCRISTINA SULFATO SOLO SE DEBE ADMINISTRAR POR VÍA INTRAVENOSA. SI SE ADMINISTRA POR OTRAS VÍAS ES LETAL

Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Posología

Se deben utilizar cuidados extremos en el cálculo y administración de la dosis a inyectar, porque una sobredosis puede tener resultados graves e incluso mortales. Cuando se utiliza como monoterapia, la dosis debe administrarse a intervalos de 1 semana. En combinación con otros agentes antineoplásicos, la frecuencia de dosificación depende del protocolo.

La dosis habitual para adultos es de 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) una vez a la semana.

Los niños pueden tolerar una dosis superior: 1,5–2,0 mg/m² una vez por semana. La dosis inicial habitual en niños cuyo peso son 10 Kg o menos es de 0,05 mg/Kg una vez por semana.

Ancianos

La dosis normal para adulto es igualmente apropiada en el anciano.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática o con un valor directo de bilirrubina en suero por encima de 3 mg/100 ml se recomienda una disminución en la dosis de vincristina sulfato del 50 %. Debido al metabolismo hepático y a la excreción biliar de vincristina, se recomiendan dosis reducidas en pacientes con ictericia obstructiva u otras insuficiencias hepáticas. Los pacientes con enfermedad hepática suficiente para disminuir la excreción biliar pueden experimentar un incremento en la gravedad de los efectos adversos.

Vincristina sulfato no debe administrarse en casos de neurotoxicidad grave, particularmente en casos de paresis. Cuando los problemas disminuyan después de la interrupción de la administración de vincristina sulfato, el tratamiento puede disminuirse al 50 % de la dosis.

Forma de administración

Vincristina sulfato sólo debe ser administrado bajo la estricta supervisión de profesionales experimentados en el tratamiento con productos citotóxicos.

La administración intratecal de vincristina da lugar a neurotoxicidad letal. Vincristina sulfato puede ser administrada vía intravenosa en forma de perfusión o como una inyección de bolus intravenoso de al menos 1 minuto a través de la vía de perfusión.

Precaución: es extremadamente importante que la aguja se coloque de forma adecuada en la vena antes de que se inyecte cualquier sustancia.

Hay que tener cuidado para evitar la infiltración en los tejidos subcutáneos. La extravasación durante la administración intravenosa de vincristina sulfato puede causar una irritación considerable (ver sección 4.4). Para prevenir la irritación vascular, la vena debe ser lavada bien después de la administración de vincristina sulfato.

La dosis de vincristina sulfato debe ser calculada y administrada con extremo cuidado, porque la sobredosificación puede tener consecuencias graves e incluso letales.

La dosis no debe incrementarse más allá del nivel que produce beneficio terapéutico. En general, dosis individuales no deben exceder de 2 mg; y deben llevarse a cabo recuentos de células blancas antes y después de administrar cada dosis.

4.3. Contraindicaciones

Vincristina sulfato está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- en pacientes con trastornos neuromusculares (tales como la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth);
- en pacientes con trastorno grave de la función hepática;
- en pacientes con estreñimiento e impedimento iliaco, especialmente en niños;
- en pacientes tratados con radioterapia en los cuales el hígado está involucrado.

Se debe dar especial cuidado a estas enfermedades listadas en la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vincristina sulfato debe ser sólo administrado bajo estricta supervisión de médicos experimentados en el tratamiento con productos citotóxicos.

Deben estar etiquetadas las jeringas que contienen este producto con la siguiente información:

“VINCRISTINA SOLO PARA USO INTRAVENOSO, LETAL SI SE ADMINISTRA POR OTRAS VÍAS” La administración intratecal de vincristina produce neurotoxicidad letal.

Tras una administración intratecal inadvertida, se requiere una intervención inmediata de neurocirugía para prevenir la parálisis ascendente que provoca la muerte. En un número muy pequeño de pacientes, se evitó la parálisis amenazante de la vida y subsiguiente muerte pero resultó en secuelas neurológicas devastadoras, con recuperación limitada posteriormente.

Basado en la publicación del manejo de estos casos de supervivencia, si vincristina por error se administra por vía intratecal, debe iniciarse el siguiente tratamiento **inmediatamente después de la inyección:**

1. Retirar la mayor cantidad posible de CSF a través del acceso lumbar, sin comprometer la seguridad.
2. Insertar un catéter epidural en el espacio subaracnoideo a través del espacio intervertebral que se encuentra por encima del acceso lumbar inicial e irrigar el CFS con solución de Ringer lactato. Se deberá disponer de plasma fresco congelado y, si fuese posible, se añadirán 25 ml por cada litro de solución Ringer lactato.
3. Insertar un drenaje o catéter intraventricular mediante neurocirugía y continuar con la irrigación del CSF con retirada de líquido a través del acceso lumbar conectado a un sistema de drenaje cerrado. La solución de Ringer Lactato debe administrarse por perfusión continua a 150 ml/h, o si se ha añadido plasma fresco congelado a una velocidad de 75 ml/h.

Se deberá ajustar la tasa de perfusión para mantener un nivel de proteínas del líquido medular de 150 mg/dl.

También se han empleado las siguientes medidas, aunque puede que no sean imprescindibles:

Se administró ácido fólico de forma intravenosa en bolo de 100 mg y después por perfusión a razón de 25 mg/h durante 24 horas, seguidos de dosis en bolo de 25 mg cada 6 horas durante 1 semana. La administración intravenosa de 10 g de ácido glutámico durante 24 horas, seguido de 500 mg tres veces al día por vía oral durante un mes. Se ha administrado piridoxina a una dosis de 50 mg cada 8 horas mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. No está claro el efecto de estas medidas sobre la reducción de la neurotoxicidad.

Debe tener cuidado y evitar el contacto de vincristina sulfato con los ojos. Esto puede causar una irritación grave o la formación de una úlcera en la córnea (especialmente si el medicamento se administra bajo presión). Cuando se produce contacto con los ojos, éstos se han de lavar inmediatamente con abundante agua. Los pacientes deben consultar con un médico o un oftalmólogo si la irritación de los ojos persiste. En el caso de proyección accidental sobre la piel, lavar de forma abundante con agua después con un jabón suave y aclarar en profundidad.

Se debe evitar la extravasación. Si se produce extravasación, se debe suspender la perfusión inmediatamente y el resto de la dosis debe ser inyectada en una vena diferente. La inyección local de hialuronidasa 250 IU/mL (1 mL subcutánea alrededor de la lesión) y la aplicación de calor moderado en el sitio de extravasación ayudan a dispersar el medicamento y se cree que minimizan el malestar y la posibilidad de celulitis. En la unidad donde se administra vincristina sulfato, debe estar disponible un kit hospitalario de extravasación de citostáticos.

Se debe prestar especial atención a pacientes con trastornos neurológicos o alteraciones de la función del hígado existente. Se requiere una observación cuidadosa de los pacientes con la combinación de vincristina y medicamentos con neurotoxicidad potencial.

La disfunción hepática puede aumentar las concentraciones circulantes y la vida media plasmática de vincristina con un aumento de sus efectos adversos.

El efecto neurotóxico de vincristina sulfato puede ser aditivo con otros agentes neurotóxicos o aumentado por irradiación de la espina dorsal y enfermedad neurológica. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos neurotóxicos de vincristina sulfato.

Se han desarrollado tumores secundarios en pacientes tratados con vincristina en combinación con medicamentos para el tratamiento del cáncer conocidos por ser carcinogénicos. No se ha determinado el papel de la vincristina en el desarrollo de estos tumores.

Se recomiendan medidas profilácticas para la prevención del estreñimiento, tales como un ajuste en la dieta y el uso de laxantes, en particular el uso de la lactulosa.

Vincristina debe ser administrada con precaución en pacientes con problemas isquémicos de corazón.

Puesto que puede aparecer leucopenia, tanto el médico como el paciente deben estar alerta ante la posibilidad de que aparezca una infección. Cuando aparece leucopenia, se deben tomar medidas adecuadas, entre las cuales está tener una cuidadosa consideración sobre el tiempo al cual se debe administrar la siguiente dosis de vincristina sulfato. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo antes de la administración de cada dosis.

Debido al aumento de riesgo de leucopenia y trombocitopenia, es necesaria la monitorización estrecha en pacientes que, se ha suprimido la función de la médula ósea previamente al tratamiento o la enfermedad en sí misma.

Se puede producir una elevación aguda de los niveles de ácido úrico en plasma durante la remisión-inducción con leucemia aguda; por lo tanto los niveles de ácido úrico en plasma se deben determinar de forma frecuente durante las primeras 3–4 semanas del tratamiento o se deben tomar medidas adecuadas para prevenir la neuropatía por ácido úrico.

Tanto el hombre como la mujer deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento (ver también sección 4.6).

Advertencias sobre excipientes

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones comunes a todos los citotóxicos

Debido al incremento de riesgo trombótico en caso de enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamiento anticoagulante. La alta variabilidad intraindividual de la coagulación durante las enfermedades, y la eventualidad de la interacción entre anticoagulantes orales y quimioterapia anticáncer requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, incrementar la frecuencia de monitorización del INR (Ratio Internacional normalizado).

Inhibidores del citocromo P450, isoenzimas y glicoproteína P

Los alcaloides de la vinca son metabolizados por el citocromo P450, isoenzima 3A4 (CYP3A4) y son sustratos para la glicoproteína P. Por tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de vincristina cuando los inhibidores de CYP3A4 y los inhibidores de la glicoproteína P, tales como por ejemplo ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicina ciclosporina, nifedipino y nefazodona, se administran de forma concomitante. La administración concomitante de itraconazol y vincristina se ha asociado con efectos adversos prematuros y /o incremento en la gravedad de efectos adversos neuromusculares, probablemente relacionados con la inhibición del metabolismo de la vincristina.

Fenitoina y fosfenitoina

Se ha notificado que la administración concomitante de fenitoina y combinaciones de quimioterapia anti-neoplásica, que contiene entre otros vincristina, reduce los niveles de fenitoina en sangre e incrementa el efecto proconvulsivante. Esta combinación no está recomendada. Si esto no se puede evitar, el ajuste de la dosis se debe basar en las determinaciones de los niveles en sangre.

Otros citostáticos

Se pueden producir interacciones farmacodinámicas con otros citostáticos: potenciación del efecto terapéutico y del efecto tóxico. La utilización concomitante de vincristina y otros medicamentos depresores de la médula ósea como doxorubicina (especialmente en combinación con prednisona) pueden potenciar los efectos depresores en la médula ósea.

Asparaginasa/ isoniazida y otros medicamentos neurotóxicos

Se debe tener en consideración, la posibilidad de una neuropatía periférica grave y prolongada con la administración de medicamentos neurotóxicos (como isoniazida y L-asparaginasa, y ciclosporina A) a pacientes que son tratados con vincristina. En estos pacientes se les debe administrar medicamentos con efectos neurotóxicos conocidos con precaución, bajo monitorización neurológica continua.

Vacunas / virus muertos

El tratamiento con vincristina puede provocar supresión del sistema inmune, por lo que la formación de anticuerpos puede reducirse como reacción a la vacuna. El intervalo entre la interrupción del uso de los medicamentos que producen la inmunosupresión y la capacidad del cuerpo a reaccionar a la vacuna es dependiente de la intensidad y el tipo de medicamentos inmunosupresores, la enfermedad subyacente y otros factores; la estimación varía desde 3 meses a 1 año.

Vacunas/virus vivos

Debido a que el sistema inmune normal puede estar suprimido debido al tratamiento con vincristina, la administración concomitante de una vacuna de virus vivos puede aumentar la replicación y los efectos adversos de la vacuna de virus, y/o puede estar reducida la formación de anticuerpos por el cuerpo como una reacción a la vacuna. Estos pacientes deben ser inmunizados sólo con suma precaución después de una evaluación cuidadosa del estado hematológico de los pacientes y sólo con el consentimiento del médico que lo trata. El intervalo de tiempo entre la interrupción del uso de los medicamentos que producen inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del cuerpo para reaccionar a la vacuna es dependiente de la intensidad y el tipo de los medicamentos inmunosupresores, la enfermedad subyacente, y otros factores; la estimación varía desde 3 meses a 1 año.

Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de su último tratamiento quimioterápico.

Digoxina

La absorción de digoxina puede estar reducida en pacientes tratados con quimioterapia. Por tanto en algunos pacientes el efecto terapéutico de la digoxina puede estar reducido. Por lo tanto se necesita precaución cuando se administran tales combinaciones y puede ser necesario el ajuste de la dosis de digoxina.

Mitomicina C

Pueden producirse reacciones pulmonares agudas.

Radioterapia

La radioterapia puede extender la neurotoxicidad periférica de vincristina.

Ciclosporina, Tacrolimus

Se puede producir excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Otros

Durante la administración concomitante de vincristina y factores estimulantes de colonias (G-CSF, GM-CSF) se notificaron de forma más frecuente neuropatías atípicas con sensaciones de picor o quemazón en las extremidades distales.

En pacientes con tumor de Wilms, se notificó toxicidad grave del hígado bajo la combinación de vincristina y dactinomicina.

En combinación con bleomicina, vincristina puede producir Síndrome de Raynaud de forma dosis dependiente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad de datos muy limitada sobre el uso de vincristina en pacientes embarazadas. Los estudios en animales han mostrado teratogenicidad y otras toxicidades reproductivas (ver sección 5.3). Basado en los resultados en animales y de la farmacodinamia de la sustancia, vincristina no se debe utilizar durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con vincristina la paciente debe ser informada sobre los posibles daños al feto.

Se deben tomar medidas contraceptivas tanto para el hombre como para la mujer durante el tratamiento y durante 6 meses después de la interrupción del tratamiento (ver también sección 4.4)

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre los riesgos para el feto y se debe monitorizar cuidadosamente.

Vincristina puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un estudio genético si se produce un embarazo durante el tratamiento con vincristina y también se recomienda para pacientes que deseen tener niños después del tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si vincristina se excreta en la leche humana. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con vincristina sulfato.

Fertilidad

El tratamiento con vincristina puede producir infertilidad irreversible. La reversibilidad de estos efectos antifertilidad dependen de la edad del paciente y de la dosis administrada. *Frecuentemente, se ha observado azoospermia en hombres que fueron tratados con una combinación quimioterápica consistente en vincristina y prednisona con ciclofosfamida o mecloretamina y procarbazona. Menos frecuentemente, se ha observado amenorrea en mujeres que fueron tratadas con quimioterapia que contenía vincristina.*

Los pacientes deben ser consultados sobre los futuros proyectos de fertilidad. Los pacientes varones tienen que ser consultados sobre la conservación de esperma.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos disponibles sobre el efecto de este producto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Por lo que hay que tener en cuenta la posibilidad de que este producto pueda afectar a la habilidad de conducción y el uso de máquinas debido a los efectos adversos (neurológicos).

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Los efectos tóxicos más importantes de vincristina han sido los asociados con el sistema nervioso central. En general, los efectos adversos son reversibles y son dosis dependientes. Los efectos adversos más frecuentes son neurotoxicidad y alopecia; los efectos adversos más molestos son los de origen neuromuscular.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Tratamiento relacionado con malignidades secundarias.

Los pacientes que han sido tratados con vincristina en combinación con otros medicamentos citotóxicos, que se sabe que son carcinogénicos, han desarrollado malignidades secundarias.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Trombocitosis temporal.

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Depresión grave de la médula ósea, anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Acontecimiento agudo de falta de respiración y broncoespasmos, que pueden ser graves y amenazantes para la vida. Estos síntomas se observaron después de la administración de alcaloides de la vinca (tales como vincristina), particularmente cuando se administran concomitantemente con mitomicina. La reacción se puede producir desde algunos minutos a horas después de la administración de un alcaloide de vinca o 2 semanas después de una dosis de mitomicina.

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Se han observado reacciones alérgicas, tales como anafilaxia, erupción cutánea y edema, posiblemente relacionado con la terapia con vincristina, en pacientes que fueron tratados con vincristina como parte de regímenes de quimioterapia con varios medicamentos.

Trastornos del sistema nervioso

La toxicidad neurológica es el efecto adverso más importante de vincristina. La toxicidad neurológica está relacionada con la dosis y la edad. Como resultado de la neurotoxicidad también se puede producir estreñimiento e íleo (ver “Trastornos gastrointestinales”).

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Los efectos secundarios neurotóxicos que se producen más frecuentemente son la neuropatía periférica (sensorimotor mezclado) que se produce en casi todos los pacientes. Con frecuencia, el desarrollo de las reacciones adversas neuromusculares se producen en un orden específico. Al comienzo sólo se producen trastornos sensoriales y parestesia. Con la continuación del tratamiento se puede producir dolor del nervio (entre otros en la mandíbula y los testículos) y posteriores dificultades motoras. Se han notificado con la administración continuada del tratamiento pérdida de los reflejos de los tendones profundos, pie caído, debilidad muscular, ataxia y parálisis. Afección del nervio craneal, entre los cuales se pueden producir paresia aislada y /o parálisis de los músculos que son controlados por los nervios craneales, sin que se produzca debilidad muscular en cualquier parte.

La parálisis del nervio craneal y la debilidad de los músculos de la laringe pueden producir ronquera y paresia de las cuerdas vocales, entre la cual paresia de las cuerdas vocales bilateral potencialmente amenazante para la vida. La debilidad muscular en los músculos extraoculares puede producir ptosis, y neuropatía óptica y extraocular. Se ha notificado ceguera cortical transitoria. Vincristina también produce toxicidad autonómica y en el sistema nervioso central, aunque menos frecuente que la neuropatía periférica. Se ha observado visión doble y atrofia óptica.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Se han notificado convulsiones, frecuentemente con hipertensión, en algunos pacientes que reciben sulfato de vincristina. Se han notificado algunos casos de convulsiones seguidas de coma en niños. La vincristina produce toxicidad autonómica y toxicidad del SNC, aunque esto ocurra menos frecuentemente que la

neuropatía periférica. Efectos sobre el SNC por ej el estado alterado de la conciencia y cambios mentales como depresión, agitación, insomnio, confusión, psicosis y alucinaciones.

Trastornos del oído y el laberinto

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1 < /100$)

Sordera.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio.

Se han producido trastornos vasculares coronarios e infarto de miocardio en pacientes que fueron tratados con combinaciones de quimioterapia que contenía vincristina y que fueron previamente tratados con radioterapia mediastínica.

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Hipertensión e hipotensión.

Trastornos respiratorios, mediastinitis y torácicos

Se ha notificado broncoespasmo grave y disnea con alcaloides de la vinca, algunos de los cuales se utilizaron en combinación con mitomicina C.

Trastornos gastrointestinales

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Nauseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal. Se puede producir estreñimiento como resultado de la impactación en la parte superior del intestino mientras el recto está vacío. Entonces pueden producirse dolores abdominales tipo cólico.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< /100$)

Disminución del apetito, pérdida de peso, anorexia, diarrea, íleo paralítico. El ileo paralítico es una posibilidad especialmente en niños jóvenes

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Inflamación de la membrana mucosa de la boca, necrosis intestinal y/o perforación.

Muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no se puede estimar de los datos disponibles)

Pancreatitis.

Trastornos Hepatobiliares

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Enfermedad veno-oclusiva hepática, particularmente en niños.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Alopecia (es reversible cuando se interrumpe la administración de vincristina).

Trastornos renales y urinarios

En pacientes ancianos el tratamiento con medicamentos que producen retención urinaria debe ser interrumpido de forma temprana después de la administración de vincristina.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1 < /100$)

Poliuria, disuria, retención de orina como resultado de atonía de la vejiga, hiperuricemia, ácido úrico, nefropatía.

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Síndrome de SIADH (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética). El síndrome puede estar relacionado con la neurotoxicidad del medicamento posiblemente debida al efecto directo en el hipotálamo. En estos pacientes se produce hiponatremia, en combinación con excreción de sodio en la orina, sin indicación de trastornos renales o adrenales, hipotensión, deshidratación, azotemia o edema. Con la restricción de líquidos se puede mejorar la hiponatremia y la pérdida de sodio a través de los riñones.

Muy raras (<1/10.000), no conocidas (no se puede estimar de los datos disponibles)

Incontinencia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

La infertilidad irreversible después de la quimioterapia que contiene vincristina es más común en hombres que en mujeres.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Se ha observado azoospermia en hombres que fueron tratados con una combinación de quimioterapia que consiste en vincristina y prednisona con ciclofosfamida o mecloretamina y procarbazona.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Amenorrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Irritación en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Fiebre, flebitis, dolor, celulitis y necrosis. Estos síntomas pueden ocurrir después de la irritación de las paredes de los vasos sanguíneos o después de la extravasación durante su administración.

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Cefalea.

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 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

Una sobredosis con vincristina lleva a la aparición de los efectos indeseables arriba mencionados, de una manera intensificada. En niños menores de 13 años de edad, una sobredosis de 10 veces la dosis recomendada ha tenido resultados letales. En este grupo de pacientes, se pueden producir síntomas graves con dosis de 3 a 4 mg/m². Puede que se esperen síntomas graves en los adultos después de la administración de dosis únicas de 3 mg/m² o mayores. No se conoce antídoto para el sulfato de vincristina. El tratamiento es sintomático y de soporte. Cuando aparece una sobredosis, se requiere monitorizar cuidadosamente al paciente. Se deben considerar las siguientes medidas

- Se deben monitorizar cuidadosamente las concentraciones de electrolitos en plasma y el equilibrio de fluidos y se debe establecer restricción de fluidos cuando aparezcan signos de secreción de ADH inapropiados
- La administración de agentes anticonvulsivantes para prevenir convulsiones
- Monitorización del sistema cardiovascular
- Monitorización de la sangre, cuya acción se debe basar en la observación de la depresión de la médula ósea.
- El uso de enemas para prevenir el íleo

- Se puede usar folinato. Un esquema propuesto es 100 mg por vía intravenosa cada 3 horas durante 24 horas y después cada 6 horas durante al menos 48 horas.

Debido a que una cantidad muy pequeña de medicamentos terminan en diálisis, la hemodiálisis probablemente no es eficaz en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico – alcaloide de la Vinca
Código ATC: L01C A02

Sulfato de vincristina es la sal de vincristina, un alcaloide obtenido de la flor de una planta, la vincapervinca *Vinca rosae* Linn.

Los alcaloides de la vinca son clásicos “venenos del huso”, que se unen a los microtúbulos de la proteína tubulina y bloquean las células durante la metafase debido a que evitan la polimerización de la formación de los microtúbulos de tubulina y van induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados.

Los alcaloides de la vinca pueden realizar este proceso de diversos modos:

- mediante la unión a un sitio específico de tubulina y mediante la formación de un complejo de agregación alcaloide-tubulina;
- mediante la unión a un sitio de alta afinidad de tubulina, incorporado en los microtúbulos, y mediante la inhibición de la incorporación de tubulina adicional en los microtúbulos existentes.
- mediante la unión a un sitio de baja afinidad en las paredes de los microtúbulos que provocan la separación de los protofilamentos.

La vincristina también puede afectar a otros sistemas celulares como la síntesis de ARN y de ADN, el AMP cíclico, la biosíntesis de lípidos y calmodulina dependiente de Ca^{2+} transportadores de ATPasa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Vincristina sufre un aclaramiento sérico muy rápido tras la administración intravenosa. En un periodo entre 15-30 minutos, más del 90 % del medicamento se distribuye desde el suero a los tejidos y a otros componentes sanguíneos. El volumen de distribución es $8,4 \pm 3,2$ l/kg durante las condiciones del estado estacionario.

Veinte minutos después de la administración intravenosa, más del 50 % de la vincristina se une a componentes sanguíneos, particularmente a las plaquetas, las cuales contienen altas concentraciones de tubulina.

El paso al fluido cerebroespinal después de una administración de bolus intravenosa parece ser muy bajo. Sin embargo, a pesar de esta pequeña cantidad, la vincristina puede producir efectos adversos en el sistema nervioso central.

Metabolismo

La vincristina se metaboliza en gran cantidad, probablemente en el hígado por el sistema citocromo-P450 microsomal, entre los cuales está el CYP 3A.

Excreción

El análisis de las partículas del plasma muestra que la eliminación plasmática de vincristina después de una administración intravenosa rápida puede describirse como un modelo trifásico. Las semividas inicial, media y final son respectivamente 5 minutos, 2,3 horas y 85 horas (intervalo 19-155 horas).

El aclaramiento plasmático es lento y por lo tanto es necesario dejar al menos un intervalo de una semana entre periodos de tratamiento para evitar la toxicidad acumulativa.

El hígado es el órgano principal de excreción; aproximadamente el 80 % de la dosis inyectada se elimina en las heces y el 10-20% en la orina.

Pacientes con trastornos hepáticos

En pacientes con trastornos de la función hepática el metabolismo y la excreción de vincristina pueden reducirse dando lugar a un incremento del riesgo de toxicidad. Si es necesario se puede ajustar la dosis (Ver secciones 4.2 y 4.4).

Niños

En niños hay una gran variación inter e intra-individual de los parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento, el volumen de distribución y la semivida de eliminación. El aclaramiento plasmático en niños es generalmente mayor que en adultos o bebés, pero no es cierto que el aclaramiento de vincristina se reduzca con la edad durante la infancia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La vincristina ha demostrado ser teratogénica en estudios preclínicos. También se han observado efectos adversos en fertilidad y toxicidad embrionaria durante estudios de toxicidad en la reproducción en animales. En los estudios de toxicidad crónica se han observado efectos adversos que incluyen, neurotoxicidad, inhibición de la espermatogénesis, mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. Se ha visto en estudios de genotoxicidad que la vincristina puede originar desviaciones cromosómicas, aneuploidia y poliploidia. No existen otros datos preclínicos relevantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

Ácido sulfúrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Vial antes de abrir

24 meses

Después de la dilución

Se ha demostrado que la solución preparada para inyección o perfusión es estable química y físicamente para su uso durante 48 horas almacenada a 2-8°C o durante 24 horas almacenada a 15-25°C. Esto se cumple cuando la dilución se prepara en un intervalo de concentración de 0,01 mg/ml a 0,1 mg/ml disueltos en solución de cloruro de sodio para perfusión con una concentración de 9 mg/ml (0.9%) o utilizando una solución de glucosa para perfusión que tenga una concentración de 50 mg/ml (5%).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida se debe utilizar de forma inmediata. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de utilizar son la responsabilidad del usuario, y normalmente no será más de 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar en nevera (entre 2°C y 8°C)

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio transparente tipo I con tapón de goma de bromobutilo, con precinto de seguridad de aluminio y tapón de polipropileno snap-cap que contiene 1 ml, 2 ml, o 5 ml de solución.

Tamaños de envase:

Un vial que contiene 1 ml de solución

Un vial que contiene 2 ml de solución

Un vial que contiene 5 ml de solución

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inspección antes del uso

Sólo se deben utilizar soluciones transparentes sin partículas. El producto no se debe utilizar en caso de que el envase esté defectuoso.

Manejo y eliminación

Las soluciones inyectables de medicamentos citotóxicos se deben preparar por personal especializado entrenado que este familiarizado con los medicamentos utilizados, bajo condiciones que garanticen protección medioambiental y especialmente protección del personal que maneja los medicamentos. Vincristina no debe ser utilizado por mujeres embarazadas.

Se debe evitar cualquier contacto con el líquido. Las soluciones se deben preparar en un área especial en la cual fumar, comer y beber estén prohibidos. Durante la preparación se deben aplicar técnicas de trabajo estrictamente asépticas; como medidas de protección se necesitan el uso de guantes, mascarillas, gafas protectoras y ropa de protección. Se recomienda la utilización de cabinas de laboratorio LAF, con flujo vertical. Durante la administración se deben utilizar guantes. Con el procesamiento de los residuos, se debe tener en cuenta la naturaleza de este producto.

Si la solución entra en contacto con la piel, membranas mucosas o con los ojos, se debe aclarar de forma inmediata con agua abundante.

Se debe evitar la extravasación. Si se produce extravasación, la inyección se debe interrumpir inmediatamente y la dosis que posiblemente quede se debe inyectar en una vena diferente. La inyección local de hialuronidasa 250 IU/mL (1 mL subcutáneo alrededor de la lesión) y la aplicación de calor moderado en el lugar donde se ha producido la extravasación, puede ayudar a dispersar el medicamento y limitar el malestar y la posibilidad de celulitis al mínimo. En la unidad donde se administra el sulfato de vincristina, debe estar disponible un kit hospitalario para extravasación de citostáticos.

Se deben manejar con precaución las heces y los vómitos.

Los envases rotos se deben manejar con las mismas precauciones y se deben tratar como residuos contaminados. Los residuos contaminados se deben eliminar mediante incineración en contenedores rígidos, y apropiadamente etiquetados.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.

Alcobendas. 28108 Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2015