

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VINCRISTIN - RICHTER, 1 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg siarczanu winkrystyny (*Vincristini sulfas*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol benzylový 90 mg/10 ml rozpuszczalnika, sodu chlorek 35,5 mg/10 ml rozpuszczalnika.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w następujących przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka nieziarnicznego (*non-Hodgkin lymphoma*), mięśniakomięsak prążkowany (*rhabdomyosarcoma*), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (*neuroblastoma*), guz Wilmsa, rak sutki, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego (podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia podania leku poza żyłę), podawanie dooponowe i dokanalowe może prowadzić do zgonu!

Należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania indywidualnej dawki w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Dawkowanie

Dorośli:

Rozpuszczalnik dodaje się do fiolki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie roztwór ten należy rozcieńczyć za pomocą roztworu chlorku sodu 0,9% i podać w postaci wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego.

1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m² powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m² powierzchni ciała.

Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami.

Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie podawać wcześniakom ani noworodkom.

1,5 mg na m² powierzchni ciała, podane w pojedynczej dawce raz w tygodniu.

U dzieci o masie ciała 10 kg lub mniejszej, dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg mc. raz w tygodniu.

Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i(lub) wątroby:

W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy odpowiednio zmniejszyć dawkę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Zahamowanie czynności szpiku
- Choroby neurologiczne
- Infekcje bakteryjne i wirusowe

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy podawać wyłącznie dożylnie.

Doonowe lub dokanalowe podanie winkrystyny prowadzi do zgonu!

Nie podawać wcześniakom ani noworodkom. Lek może powodować zatrucia i reakcje anafilaktoidalne u niemowląt i dzieci do 3 lat.

Szczególne ostrożności należy zachować, jeśli wcześniej lub jednocześnie pacjent był napromieniany lub leczony innymi cytostatykami, u pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku występowania leukopenii, małopłytkowości i zaburzeń czynności wątroby.

Należy systematycznie kontrolować obraz krwi obwodowej przed każdym wstrzyknięciem. Jeśli liczba leukocytów zmniejszy się poniżej 3000, należy przerwać terapię i profilaktycznie podać antybiotyki.

Vincristin - Richter może powodować nefropatię moczanową i dlatego należy systematycznie oznaczać stężenie kwasu moczowego w surowicy, jak również dostarczyć odpowiednią ilość płynów konieczną do zapewnienia prawidłowego przesączania kłębuszkowego oraz kontrolować objętość oddawanego moczu (może wystąpić zastój moczu spowodowany atonią pęcherza moczowego) i w razie konieczności zastosować wspomaganie diurezy i (lub) cewnikowanie pacjenta. Zaleca się także stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej (np. allopuryzol). W celu zapewnienia odpowiedniej czynności jelit można podać leki przeczyszczające i zastosować lewatywę.

Przed podaniem leku należy upewnić się, czy igła jest odpowiednio umiejscowiona w żyłę. Podanie leku poza żyłę może spowodować miejscowy ból i martwicę. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leku, a pozostałą porcję leku należy podać do innej żyły. Wstrzyknięcie hialuronidazy w miejsce wycieczki może złagodzić dolegliwości.

W czasie podawania produktu leczniczego należy stosować niehormonalne metody antykoncepcji.

W czasie stosowania produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z lekami hamującymi aktywność cytochromu CYP3A może spowodować spowolnienie metabolizmu winkrystyny i w wyniku tego zwiększenie toksyczności winkrystyny. Zabronione jest jednoczesne stosowanie winkrystyny z lekami neurotoksycznymi takimi, jak: izoniazyd, asparaginaza, itrakonazol i inne pochodne azolowe. Ryzyko neurotoksycznego działania leku jest mniejsze, jeśli asparaginazę stosuje się po winkrystynie.

Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania winkrystyny z następującymi lekami:

- mitomycyna C (może wystąpić ostra duszność i skurcz oskrzeli);

- fenytoina (winkrystyna może zmniejszać stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy i w wyniku tego może zwiększyć się ryzyko wystąpienia drgawek).

Ryzyko uszkodzenia szpiku zwiększa się, gdy lek podawany jest z doksorubicyną lub innymi lekami uszkadzającymi szpik.

W monoterapii lub jako jeden ze składników leczenia skojarzonego winkrystyna powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, co może doprowadzić do ostrej nefropatii. Zaleca się równoczesne podawanie allopurynolu oraz zwiększone dostarczanie płynów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Winkrystyna może powodować występowanie uszkodzeń płodu, jednak nie prowadzono badań w tym kierunku.

Ciąża

Stosowanie leku w ciąży jest dopuszczone jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a zastosowanie innego, alternatywnego leku jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Jeśli jest to możliwe, szczególnie nie powinno się podawać leku w czasie pierwszego trymestru ciąży. Produkt leczniczy może być stosowany w czasie ciąży z zachowaniem środków ostrożności, jak w przypadku innych cytostatyków. Lekarz powinien rozważyć ryzyko zastosowania niewłaściwego leczenia u matki oraz ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu.

Karmienie piersią

W czasie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są odwracalne i związane z wielkością dawki (zarówno skumulowanej, jak i pojedynczej). Dzieci lepiej tolerują winkrystynę niż dorośli. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na wystąpienie neurotoksycznego działania leku.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Działania niepożądane występujące bardzo często: wyłysienie oraz objawy neurotoksyczności dotyczące obwodowego i autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia czuciowe, ruchowe, lub autonomiczne): drgawki, nadciśnienie, zaburzenia oddawania moczu, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład czterech kończyn, zaparcia, nadmierne wydalenie kwasu moczowego z moczem, ostra nefropatia moczanowa, bóle żuchwy i kończyn, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk, zespół opadającej stopy i ręki, niedrożność porażenna jelit, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, biegunka, skurcz brzuszny. Neuropatie pojawiają się częściej u chorych powyżej 40. roku życia, zazwyczaj po podaniu całkowitej dawki 5-6 mg i mogą się nasilić po podaniu całkowitej dawki większej niż 15 mg do 20 mg.

Działania niepożądane występujące niezbyt często: utrata masy ciała, nudności, wymioty, pokrzywka.

Działania niepożądane występujące rzadko: reakcje alergiczne (wysypki skórne, obrzęki, wstrząs anafilaktyczny) oraz toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy: hiponatremia, gorączka, oligospermia, objawy związane z niedostatecznym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego, leukopenia, małopłytkowość, granulocytopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i jelit, osłabienie, senność.

Po skojarzonej chemoterapii z zastosowaniem winkrystyny może pojawić się azoospermia i brak miesiączki.

W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności leczenie należy przerwać.

Może wystąpić działanie miejscowo drażniące po podaniu preparatu poza żyłę.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Leukopenia - winkrystyna nie wykazuje stałego i istotnego wpływu na płytki krwi i krwinki czerwone, zgłaszano jednak występowanie niedokrwistości i małopłytkowości. U pacjentów, u których podczas podawania winkrystyny występuje małopłytkowość, może zwiększyć się ilość płytek krwi przed wystąpieniem remisji szpikowej.

Zaburzenia endokrynologiczne

U pacjentów, którym podawano winkrystynę rzadko obserwowano objawy związane z niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego. W przypadku niedoboru sodu we krwi występuje zwiększone wydalenie sodu przez nerki, natomiast nie występują choroby nerek, nadnerczy, niskie ciśnienie tętnicze, odwodnienie, azotemia, obrzęki. Ograniczenie ilości przyjmowanych płynów powoduje zwiększenie stężenia sodu we krwi i zmniejszenie wydalania sodu przez nerki.

Zaburzenia układu nerwowego (często powodujące ograniczenie dawki)

Nerwobóle, utrata czucia, parestezje, trudności w chodzeniu, „chód defiladowy”, utrata głębokich odruchów ścięgniastych, ataksja, niedowład, zespół opadającej stopy, porażenie nerwów czaszkowych, szczególnie nerwu okoruchowego i krtaniowego. Często występują działania niepożądane ze strony układu nerwowo-mięśniowego. Najpierw mogą wystąpić zaburzenia czucia i parestezje. Podczas leczenia mogą pojawić się nerwobóle, a później zaburzenia ruchowe. Brak doniesień o substancji, która mogłaby odwrócić objawy nerwowo-mięśniowe związane ze stosowaniem winkrystyny. U niektórych pacjentów przyjmujących winkrystynę zgłaszano wystąpienie drgawek, często z towarzyszącym nadciśnieniem. U dzieci zgłaszano wystąpienie drgawek, po których nastąpiła śpiączka.

Zaburzenia oka

Zgłaszano przemijającą ślepotę korową i zanik nerwu wzrokowego ze ślepotą.

Zaburzenia ucha i błędnika

Stosowanie alkaloidów *Vinca* (barwinek) rzadko powoduje uszkodzenia części przedsionkowej i słuchowej VIII nerwu czaszkowego. Objawy dotyczą częściowej lub całkowitej głuchoty, która może być przemijająca lub trwała, trudności z utrzymaniem równowagi, w tym zawroty głowy i oczopląs. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania winkrystyny z lekami ototoksycznymi, takimi jak leki przeciwnowotworowe zawierające platynę.

Zaburzenia serca

Podczas podawania chemioterapii złożonej zawierającej winkrystynę pacjentom, którym wcześniej naświetlano śródpiersie, wystąpiła choroba wieńcowa i zawał serca. Nie ustalono stopnia zależności tych powikłań od stosowanego leczenia.

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano ostrą duszność i silny skurcz oskrzeli po zastosowaniu alkaloidów *Vinca* (patrz punkt 4.5). Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaparcia, skurcze brzucha, porażenna niedrożność jelit, biegunka, utrata masy ciała, nudności, wymioty, owrzodzenie jamy ustnej, martwica i (lub) perforacja jelit i anoreksja. W przypadku wystąpienia zaparć skuteczne jest zastosowanie lewatywy lub środków przeczyszczających. Zaparcia mogą mieć formę wklonowania w górnej części okrężnicy, a odbytnica w badaniu fizykalnym może być pusta. Kolkowy ból brzucha w połączeniu z pustą odbytnicą może wprowadzić w błąd klinicystę.

Przeglądowe zdjęcie jamy brzusznej w pozycji leżącej jest przydatne w rozpoznaniu tego stanu. U wszystkich pacjentów otrzymujących siarczan winkrystyny zaleca się wprowadzenie rutynowego profilaktycznego postępowania przeciwko zaparciom. Może pojawić się porażenna niedrożność jelit, szczególnie u małych dzieci. Niedrożność jelit ustąpi jeśli przerwie się chwilowo leczenie winkrystyną oraz zastosuje leczenie objawowe.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Utrata masy mięśniowej, ból żuchwy, ból gardła, ból ślinianek przyusznych, ból kości, ból w krzyżu, ból kończyn i bóle mięśni. Dolegliwości te mogą się nasilić.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Wielomocz, bezmocz, zatrzymanie moczu spowodowane atonią pęcherza moczowego. W czasie pierwszych dni po podaniu winkrystyny, jeżeli to jest możliwe, należy przerwać stosowanie produktów leczniczych, które powodują zatrzymanie moczu (szczególnie u osób starszych).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko występują reakcje alergiczne typu anafilaksja, wysypka i obrzęk, które są związane z podawaniem pacjentom winkrystyny jako jednego ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego, reakcja w miejscu podania wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Inne

Gorączka, ból głowy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania po zastosowaniu winkrystyny są zależne od wielkości dawki. Zastosowanie dawki większej od zalecanej może spowodować nasilenie działań niepożądanych. Głównym objawem przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku, które jest niebezpieczne dla życia. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Postępowanie podtrzymujące powinno obejmować podanie leków przeciwdrgawkowych (fenobarbital), wykonanie lewatywy (aby zapobiec niedrożności), monitorowanie czynności serca i ciśnienia krwi. Zaleca się podanie 100 mg kwasu folinowego dożylnie co 3 godziny w ciągu pierwszych 24 godzin, a następnie co 6 godzin przez co najmniej 48 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogi
Kod ATC: L01C A02

Mechanizm działania

Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (*Catharanthus roseus*), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolizm

Winkrystyna jest metabolizowana w wątrobie i jest wydzielana głównie do pęcherzyka żółciowego, gdzie osiąga maksymalne stężenie 60 min po podaniu. Tylko 10 - 20% wstrzykniętej dawki jest wykrywane w moczu zarówno w postaci niezmienionej, jak i w postaci metabolitów.

Dystrybucja

Zaobserwowano zwiększone kumulowanie się winkrystyny w trzustce, śledzionie, nerkach, płucach i wątrobie oraz wiązanie się leku z krwinkami i białkami surowicy (około 48%). Mocne i trwałe wiązanie się winkrystyny z tkankami układu nerwowego przedłuża ekspozycję tkanki nerwowej, co może powodować wystąpienie klinicznych objawów neurotoksyczności. Istnieje duża osobnicza zmienność dotycząca okresu półtrwania i objętości dystrybucji.

Eliminacja

Winkrystyna jest wydalana w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów z kałem (około 70%) i z moczem (około 12%). W niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg.

Wydalanie u ludzi jest trójfazowe z okresem półtrwania odpowiednio: 4-5 min, 2-3 godziny i 19-155 godzin.

W czasie podawania dożylnego znakowanej winkrystyny psom obserwowano dwufazowe wydalenie, zaś okres półtrwania wynosił odpowiednio 5 min i 190 min.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Obserwowano następujące objawy toksyczności po podaniu pojedynczej dawki LD₅₀ lub LD₉₉ winkrystyny: porażenie tylnych kończyn i atonia pęcherza moczowego, utrata masy ciała, biegunka i zanik śledziony. Badania histopatologiczne ujawniają uszkodzenie tkanki limfatycznej i ciężkie uszkodzenia ściany jelita cienkiego i błony śluzowej.

W przypadku badań toksykologicznych u małp zaobserwowano, że najbardziej wrażliwym organem docelowym jest obwodowy układ nerwowy, następnie ściana jelita cienkiego i mięśnie szkieletowe. Spośród zmian dotyczących hematopoezy wywoływanych przez winkrystynę zaobserwowano zahamowanie granulopoezy oraz małopłytkowość po podaniu leku w dużych dawkach. Niewielkie dawki winkrystyny wywołują małopłytkowość u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka:

Laktoza jednowodna

Ampułka:

Sodu chlorek

Alkohol benzylowy

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Winkrystynę w postaci proszku do wstrzykiwań należy rozpuszczać jedynie w 0,9% roztworze chlorku sodu do maksymalnej objętości 250 ml. Nie wolno jej mieszać z żadnym innym lekiem.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po odtworzeniu, patrz punkt 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego i ampułka ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.
10 fiolek z proszkiem i 10 ampulek z rozpuszczalnikiem po 10 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób przygotowania

Rozpuszczalnik dodaje się do fiolki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie przygotowany w ten sposób roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 0,9% do maksymalnej objętości 250 ml, który można podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub wlewu dożylnego w ciągu 1 minuty. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Przygotowany w walidowanych warunkach jałowości roztwór do wstrzykiwań jest stabilny przez 14 dni pod warunkiem, że jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C) i chroniony od światła. Za takie przechowywanie produktu odpowiada użytkownik.

Sposób usuwania

Należy postępować zgodnie z procedurami dotyczącymi właściwego postępowania i usuwania pozostałości leków przeciwnowotworowych.

Nie użyć część leku cytostatycznego oraz wszystkie przedmioty, które miały z nim kontakt (np. strzykawki, zestawy do przetoczeń) należy traktować jako odpady niebezpieczne.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
Budapeszt, Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1174

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO