

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vincristine Teva, 1 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka 2 ml zawiera 2 mg winkrystyny siarczanu (*Vincristini sulfas*).

Każda fiolka 5 ml zawiera 5 mg winkrystyny siarczanu (*Vincristini sulfas*).

1 ml roztworu zawiera 1 mg winkrystyny siarczanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny, bezbarwny lub lekko żółty roztwór, wolny od cząsteczek innych niż pęcherzyki gazu. pH roztworu wynosi 3,5 – 5,5 a osmolalność około 600 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vincristine Teva jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu:

1. Ostrej białaczki limfocytowej
2. Chłoniaków złośliwych, w tym chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych
3. Szpiczaka mnogiego
4. Nowotworów litych, z uwzględnieniem raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuc
5. Mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak czy nerwiak), guza Wilmsa i siatkówczaka
6. Idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ITP). Pacjenci z ITP odporną na splenektomię i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże lek ten nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie. Zalecane tygodniowe dawki winkrystyny podawane przez okres od 3 do 4 tygodni wywoływały trwałą remisję u niektórych pacjentów. Jednakże, jeśli odpowiedź na lek nie wystąpi u pacjenta po podaniu 3 do 6 dawek, jest mało prawdopodobne, aby kolejne dawki preparatu przyniosły jakiegokolwiek korzyści terapeutyczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

WINKRYSTYNY SIARCZAN POWINIEN BYĆ PODAWANY WYŁĄCZNIE DOŻYLNIE. PODANIE INNĄ DROGĄ PROWADZI DO ZGONU!

Patrz punkt 4.4.

Dawkowanie

Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki preparatu, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi lekami przeciwnowotworowymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu.

Zwykle stosowana dawka dla pacjentów dorosłych wynosi 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.

Dzieci mogą tolerować wyższe dawki: 1,5-2,0 mg/m² raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle stosowane dawkowanie u osób dorosłych jest również odpowiednie u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub stężeniem bilirubiny bezpośredniej w surowicy powyżej 3 mg/100 ml, zaleca się zmniejszenie dawki winkrystyny siarczanu o 50%. Ze względu na metabolizm wątrobowy oraz wydalanie winkrystyny drogami żółciowymi, zaleca się zmniejszenie dawek u pacjentów z żółtaczką mechaniczną lub innymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zmniejszone wydalanie żółci, mogą wystąpić nasilone działania niepożądane preparatu.

W przypadkach ciężkiej neurotoksyczności, ze szczególnym uwzględnieniem niedowładu, nie należy podawać siarczanu winkrystyny. Jeżeli dolegliwości zmniejszą się po odstawieniu siarczanu winkrystyny, można wznowić leczenie stosując 50% dawki.

Sposób podawania

Winkrystyny siarczan powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu produktami cytostatycznymi.

Dooonowe podanie winkrystyny skutkuje śmiertelną neurotoksycznością. Winkrystyny siarczan może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę przez podłączoną linię infuzyjną.

Uwaga: niezwykle istotne jest, aby igła znajdowała się we właściwej pozycji przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek leku.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby nie dopuścić do infiltracji tkanek podskórnych.

Wynaczynienie podczas dożylnego podawania siarczanu winkrystyny może powodować znaczne podrażnienie (patrz punkt 4.4). Aby uniknąć podrażnienia naczyń, żyłę należy starannie przepłukać po zakończeniu podawania siarczanu winkrystyny.

Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki siarczanu winkrystyny, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu.

Dawki nie należy zwiększać ponad poziom zapewniający korzyści terapeutyczne. Zasadniczo, indywidualne dawki nie powinny przekraczać 2 mg. Przed i po podaniu każdej dawki preparatu należy zbadać liczbę białych krwinek.

4.3 Przeciwwskazania

Winkrystyny siarczan jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na winkrystyny siarczan lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. demielinizacyjną odmianą choroby Charcota-Mariego-Tootha);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- u pacjentów z zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci;
- u pacjentów leczonych radioterapią obejmującą wątrobę.

Szczególną ostrożność należy zachować również w przypadku stanów wymienionych w punkcie 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Winkrystyny siarczan powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu produktami cytostatycznymi.

Strzykawki zawierające ten produkt leczniczy powinny być opatrzone napisem: „WINKRYSTYNA PRZEZNACZONA WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOŻYLNIEGO. PODANIE INNĄ DROGĄ MOŻE SKUTKOWAĆ ZGONEM.” Dooponowe podanie winkrystyny powoduje śmiertelną neurotoksyczność.

W przypadku nieumyślnego dooponowego podania, konieczna jest natychmiastowa interwencja neurochirurgiczna, aby zapobiec postępującemu paraliżowi prowadzącemu do zgonu. U bardzo nielicznej grupy pacjentów, udało się zapobiec zagrażającemu życiu paraliżowi i następującej wskutek paraliżu śmierci, jednakże wystąpiły wyniszczające następstwa neurologiczne, odwracalne w ograniczonym stopniu.

Opierając się na opublikowanych opisach postępowania w przypadkach, w których pacjentom udało się przeżyć, jeżeli winkrystyna zostanie nieumyślnie podana drogą dooponową, należy **niezwłocznie po wstrzyknięciu**, zastosować następujące leczenie:

1. Usunąć w sposób bezpieczny dla pacjenta jak największą możliwą ilość płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez dostęp lędźwiowy.
2. Wprowadzić cewnik nadtwardówkowy do przestrzeni podpajęczynówkowej poprzez przestrzeń międzykręgową powyżej początkowego dostępu lędźwiowego i przeprowadzić irygację płynu mózgowo-rdzeniowego mleczanowym roztworem Ringera. Należy postarać się o zamrożone świeże osocze i – jeśli jest dostępne – dodać 25 ml do każdego litra mleczanowego roztworu Ringera.
3. Wprowadzić wewnątrzkomorowy drenaż lub cewnik (zabieg wykonuje neurochirurg) i kontynuować irygację płynu mózgowo-rdzeniowego przy jednoczesnym usuwaniu płynu przez dostęp lędźwiowy podłączony do zamkniętego systemu drenującego. Mleczanowy roztwór Ringera należy podawać we wlewie ciągłym z szybkością 150 ml/h lub 75 ml/h, w przypadku dodawania zamrożonego świeżego osocza, zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi powyżej.

Szybkość wlewu należy dostosować tak, aby utrzymywać stężenie białek w płynie rdzeniowym na poziomie 150 mg/dl.

Dodatkowo, stosowano następujące działania, które nie są jednak konieczne:

Pacjentom podawano dożylnie kwas folinowy w formie szybkiego wstrzyknięcia (bolus) w dawce 100 mg, a następnie w postaci wlewu z szybkością 25 mg/h przez 24 godziny. Następnie stosowano szybkie wstrzyknięcia w dawce 25 mg co sześć godzin przez okres 1 tygodnia. Ponadto, dożylnie podawano kwas glutaminowy w dawce 10 g przez 24 godziny, a następnie doustnie w dawce 500 mg trzy razy na dobę przez okres jednego miesiąca. Stosowana była także pirydoksyna w dawce 50 mg co 8 godzin w formie wlewu dożylnego trwającego 30 minut. Znaczenie tych substancji w redukowaniu neurotoksyczności nie zostało wyjaśnione.

Należy uważać, aby unikać kontaktu siarczanu winkrystyny z oczami. Kontakt taki może powodować ciężkie podrażnienie lub owrzodzenie rogówki (szczególnie, gdy produkt leczniczy podawany jest pod ciśnieniem). W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu z oczami, należy natychmiast przepłukać oczy dużą ilością wody. Jeżeli podrażnienie utrzymuje się, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem ogólnym lub okulistą.

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, należy przepłukać skórę dużą ilością wody, następnie przemyć łagodnym mydłem i dokładnie spłukać wodą.

Należy unikać wynaczynienia. W przypadku, gdy dojdzie do wynaczynienia, należy natychmiast wstrzymać wstrzykiwanie preparatu, a pozostałą dawkę wstrzyknąć do innej żyły. Miejscowe podanie hialuronidazy w dawce 250 IU/ml (1 ml podskórnie w okolicy zmiany) oraz umiarkowane ogrzewanie

miejsca, w którym doszło do wynaczynienia, może pomóc w rozprowadzeniu leku oraz ograniczyć dyskomfort i potencjalne zapalenie tkanki łącznej do minimum. Na oddziale, na którym podawany jest siarczan winkrystyny, powinien być dostępny szpitalny zestaw na wypadek wynaczynienia leków cytostatycznych.

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami czynności wątroby. Uważna obserwacja pacjenta jest konieczna w przypadku skojarzonego stosowania winkrystyny i leków o potencjalnie neurotoksycznym działaniu. Zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie stężenia winkrystyny we krwi oraz jej okresu półtrwania w osoczu, wraz z nasileniem działań niepożądanych.

Neurotoksyczne działanie siarczanu winkrystyny może się sumować z działaniem innych środków neurotoksycznych lub ulec nasileniu wskutek napromieniania rdzenia kręgowego lub chorób neurologicznych. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na neurotoksyczne działanie siarczanu winkrystyny.

U pacjentów poddanych chemioterapii winkrystyną w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi o stwierdzonym działaniu rakotwórczym doszło do powstania wtórnych nowotworów złośliwych. Nie ustalono, jaką rolę w rozwoju tych nowotworów odegrała winkrystyna. Zaleca się stosowanie środków profilaktycznych zapobiegających zaparciom, w tym zmodyfikowanej diety i środków przeczyszczających, a w szczególności laktulozy.

Należy zachować ostrożność podczas podawania winkrystyny pacjentom z chorobą niedokrwienną serca.

Ponieważ zachodzi możliwość wystąpienia leukopenii, lekarz i pacjent powinni zwrócić uwagę na występowanie zakażenia. W przypadku wystąpienia leukopenii, należy zastosować odpowiednie środki oraz starannie rozważyć termin podania kolejnej dawki siarczanu winkrystyny. Przed podaniem każdej dawki, należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia leukopenii i trombocytopenii, konieczne jest uważniejsze monitorowanie w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze leczenie lub sama choroba doprowadziły do zahamowania czynności szpiku kostnego.

Ostre podwyższenie poziomu kwasu moczowego w surowicy krwi może wystąpić w okresie indukcji remisji ostrej białaczki. W związku z tym, stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi powinno być często oznaczane w ciągu pierwszych 3-4 tygodni leczenia lub też należy podjąć stosowne działania w celu zapobieżenia wystąpieniu neuropatii wywołanej przez kwas moczowy.

Kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas (i do 6 miesięcy po zakończeniu) leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz również punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytostatycznych

Ze względu na wzrost ryzyka zakrzepów w przypadku chorób nowotworowych, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ze względu na duże zróżnicowanie międzyosobnicze krzepliwości w trakcie chorób oraz możliwość interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a chemioterapią przeciwnowotworową, jeżeli podjęta zostanie decyzja o podawaniu pacjentowi doustnych leków przeciwzakrzepowych, należy zwiększyć częstotliwość monitorowania INR (ang. International Normalised Ratio – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany).

Inhibitory izoenzymów cytochromu P450 i P-glikoproteiny

Alkaloidy barwinka są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 i są substratami P-glikoproteiny. W związku z tym, mogą wystąpić zwiększone stężenia winkrystyny w osoczu, przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów CYP3A4 i P-glikoproteiny, takich jak np. rytonawir, nelfinawir, ketokonazol, itraconazol, erytromycyna, cyklosporyna, nifedypina czy nefazodon. Jednoczesne podawanie itraconazolu i winkrystyny wiązano z przedwczesnymi i (lub) nasilonymi działaniami

niepożądanymi o charakterze nerwowo-mięśniowym, co było prawdopodobnie wynikiem hamowania metabolizmu winkrystyny.

Fenytoina i fosfenytoina

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie fenytoiny i przeciwnowotworowych chemioterapeutyków, między innymi winkrystyny, może powodować obniżenie stężenia fenytoiny we krwi i zwiększać działanie prodrgawkowe. Połączenie takie nie jest zalecane. Jeśli nie można go uniknąć, dawkę należy dostosować na podstawie oznaczeń stężenia we krwi.

Inne leki cytostatyczne

Możliwe są interakcje farmakodynamiczne z innymi lekami cytostatycznymi: nasilenie działania terapeutycznego oraz toksycznego. Jednoczesne stosowanie winkrystyny i innych produktów leczniczych hamujących czynność szpiku kostnego, takich jak doksorubicyna (szczególnie w skojarzeniu z prednizonem) może nasilić działanie hamujące czynność szpiku kostnego.

Asparaginaza/ izoniazyd i inne leki o działaniu neurotoksycznym

Należy rozważyć możliwość wystąpienia ciężkiej i długotrwałej neuropatii obwodowej przy podawaniu leków o działaniu neurotoksycznym (takich jak izoniazyd i L-asparaginaza oraz cyklosporyna A) pacjentom leczonym winkrystyną. U takich pacjentów, leki o znanym działaniu neurotoksycznym powinny być podawane ostrożnie, pod stałą kontrolą neurologiczną.

Szczepionki/ martwe wirusy

Ponieważ normalna czynność układu immunologicznego może ulec zahamowaniu w wyniku leczenia winkrystyną, tworzenie przeciwciał przez organizm w odpowiedzi na szczepionkę może być ograniczone. Odstęp czasu pomiędzy odstawieniem leków powodujących immunosupresję a odzyskaniem zdolności organizmu do normalnej reakcji na szczepionkę zależy od intensywności działania i rodzaju leku immunosupresyjnego, choroby podstawowej oraz innych czynników i wynosi szacunkowo od 3 miesięcy do 1 roku.

Szczepionki/ żywe wirusy

Ponieważ normalna czynność układu immunologicznego może ulec zahamowaniu w wyniku leczenia winkrystyną, jednoczesne podawanie szczepionki z żywymi wirusami może doprowadzić do nasilenia replikacji i działań niepożądanych szczepionki, a tworzenie przeciwciał przez organizm w odpowiedzi na szczepionkę może być ograniczone. Tacy pacjenci mogą być szczepieni z zachowaniem najwyższej ostrożności, po wnikliwej ocenie stanu hematologicznego oraz za zgodą lekarza prowadzącego. Odstęp czasu pomiędzy odstawieniem leków powodujących immunosupresję a odzyskaniem zdolności organizmu do normalnej reakcji na szczepionkę zależy od intensywności działania i rodzaju leku immunosupresyjnego, choroby podstawowej oraz innych czynników i wynosi szacunkowo od 3 miesięcy do 1 roku. Pacjenci chorzy na białaczkę w okresie remisji nie powinni przyjmować szczepionek z żywymi wirusami przez okres co najmniej 3 miesięcy od ostatniej chemioterapii.

Digoksyna

U pacjentów leczonych chemioterapią wchłanianie digoksyny może ulec zmniejszeniu. W związku z tym, u niektórych pacjentów może wystąpić osłabienie działania terapeutycznego digoksyny. Dlatego też zaleca się ostrożność w przypadku stosowania takiego połączenia oraz, w razie potrzeby, odpowiednie dostosowanie dawki digoksyny.

Mitomycyna C

Mogą wystąpić ostre reakcje oddechowe.

Radioterapia

Radioterapia może nasilać obwodową neurotoksyczność winkrystyny.

Cyklosporyna i takrolimus

Może wystąpić nadmierne działanie immunosupresyjne wraz z ryzykiem wystąpienia limfoproliferacji.

Inne

W trakcie jednoczesnego podawania winkrystyny i czynników stymulujących powstawanie kolonii granulocytów (G-CSF, GM-CSF) zgłaszano częstsze przypadki wystąpienia atypowych neuropatii z uczuciem kłucia lub pieczenia w dystalnych częściach kończyn.

U pacjentów z guzem Wilmsa opisywano przypadki wystąpienia ciężkiej toksyczności wątrobowej podczas jednoczesnego podawania winkrystyny i daktynomycyny.

W skojarzeniu z bleomycyną, winkrystyna może powodować zespół Raynauda w sposób zależny od dawki.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania winkrystyny u pacjentek w ciąży są bardzo ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne i inne rodzaje toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz właściwości farmakodynamiczne winkrystyny, nie zaleca się stosowania tego preparatu w trakcie ciąży, a szczególnie w pierwszym tryestrze. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia winkrystyną, pacjentka powinna zostać poinformowana o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas (i do 6 miesięcy po zakończeniu) leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz również punkt 4.4). Pacjentki, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia powinny zostać poinformowane o zagrożeniach dla rozwoju płodu i znajdować się pod ścisłą obserwacją.

Winkrystyna może wykazywać działania genotoksyczne. W związku z tym, należy rozważyć możliwość skorzystania z poradnictwa genetycznego przez pacjentki, które zajdą w ciążę w trakcie leczenia winkrystyną, a także przez pacjentki, które planują urodzenia dziecka po zakończeniu terapii.

Laktacja

Nie wiadomo, czy winkrystyna przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią musi zostać przerwane podczas leczenia siarczanem winkrystyny.

Płodność

Leczenie winkrystyną może spowodować nieodwracalną bezpłodność. Odwracalność działania powodującego bezpłodność uzależniona jest od wieku pacjenta i podanej dawki leku. *U mężczyzn leczonych złożoną chemioterapią z wykorzystaniem winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechlore타민ą i prokarbazyną, często obserwowano azoospermie. U kobiet leczonych chemioterapią z udziałem winkrystyny rzadziej zgłaszano zatrzymanie miesiączkowania.*

Pacjenci powinni zostać poinformowani o perspektywach dotyczących płodności w przyszłości. Pacjentom płci męskiej należy zalecić rozważenie przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ze względu na działania niepożądane (neurologiczne), należy wziąć pod uwagę możliwość negatywnego wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najbardziej poważne toksyczne działania winkrystyny związane są z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Zasadniczo, działania niepożądane są odwracalne i zależne od dawki. Do najczęstszych działań niepożądanych należą neurotoksyczność i łysienie. Najbardziej dotkliwe działania niepożądane mają pochodzenie nerwowo-mięśniowe.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Związane z leczeniem nowotwory wtórne.

U pacjentów leczonych winkrystyną w skojarzeniu z innymi cytostatykami o znanym działaniu rakotwórczym, dochodziło do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Przemijająca trombocytoza.

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, leukopenia i trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Nagłe wystąpienie duszności i skurczu oskrzeli, które mogą mieć ciężki i zagrażający życiu przebieg. Objawy te były obserwowane po podaniu alkaloidów barwinka (takich jak winkrystyna), szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania mitomycyny. Reakcja może wystąpić w ciągu kilku minut lub godzin po podaniu alkaloidu barwinka lub do dwóch tygodni po podaniu dawki mitomycyny.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)

Reakcje alergiczne, takie jak anafilaksja, wysypka i obrzęk, potencjalnie związane z leczeniem winkrystyną, były obserwowane u pacjentów leczonych chemioterapią wielolekową z udziałem winkrystyny.

Zaburzenia układu nerwowego

Toksyczność neurologiczna jest najbardziej poważnym działaniem niepożądanym winkrystyny. Neurotoksyczność jest zależna od dawki i wieku pacjenta. W wyniku neurotoksycznego działania, mogą wystąpić również zaparcia i niedrożność jelit (patrz "Zaburzenia żołądka i jelit").

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Najczęściej występującym neurotoksycznym działaniem niepożądanym jest neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), która występuje u prawie wszystkich pacjentów. Często, nerwowo-mięśniowe działania niepożądane pojawiają się w określonej kolejności. Na początku występują tylko zaburzenia czuciowe i parestezja. W dalszym toku leczenia występują nerwobóle (między innymi żuchwy i jąder), a następnie zaburzenia motoryczne. U pacjentów kontynuujących leczenie opisywano zniesienie odruchów głębokich, zespół opadającej stopy, słabość mięśni, ataksję i porażenia. Winkrystyna może wpłynąć na nerwy czaszkowe, prowadząc do niedowładu i (lub) porażenia poszczególnych mięśni kontrolowanych przez nerwy czaszkowe, bez jednoczesnego osłabienia innych mięśni.

Porażenie nerwu czaszkowego i osłabienie mięśni krtani może powodować zachrypnięcie oraz niedowład strun głosowych, wraz z zagrażającym życiu obustronnym niedowładem strun głosowych. Osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych oczu może powodować opadanie powiek oraz neuropatię oczną i zewnątrzgałkową. Opisywano przypadki przemijającej ślepoty korowej. Winkrystyna wywołuje również toksyczność autonomicznego oraz ośrodkowego układu nerwowego, choć rzadziej niż neuropatię obwodową. Obserwowano przypadki podwójnego widzenia oraz atrofii ocznej.

Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

U kilku pacjentów otrzymujących siarczan winkrystyny wystąpiły drgawki, często w połączeniu z nadciśnieniem. U dzieci donoszono o kilku przypadkach drgawek, po których wystąpiła śpiączka.

Winkrystyna wywołuje również toksyczność autonomicznego oraz ośrodkowego układu nerwowego, choć rzadziej niż neuropatię obwodową. Działania na OUN obejmują np. zaburzenia świadomości oraz zmiany psychiczne, takie jak depresja, pobudzenie, bezsenność, splątanie, psychozy i halucynacje.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Głuchota

Zaburzenia serca

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego.

Choroby naczyń wieńcowych i zawał mięśnia sercowego występowały u pacjentów leczonych chemioterapią z udziałem winkrystyny, którzy wcześniej poddawani byli radioterapii śródpiersia.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Nadciśnienie i niedociśnienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Opisywano przypadki ciężkiego skurczu oskrzeli i duszności po leczeniu alkaloidami barwinka, w niektórych przypadkach w połączeniu z mitomycyną C.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Nudności, wymioty, zaparcia i ból brzucha. Zaparcia mogą wystąpić w wyniku obstrukcji w górnym odcinku jelit, podczas gdy odbytница jest pusta. Mogą wystąpić bóle brzucha o charakterze kolkowym.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Oslabienie apetytu, utrata masy ciała, anoreksja, biegunka, niedrożność porażenna jelit. Niedrożność porażenna jelit może wystąpić szczególnie u małych dzieci.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, martwica i (lub) perforacja jelit.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Choroba zarostowa żył wątrobowych, szczególnie u dzieci.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Łysienie (odwracalne po odstawieniu winkrystyny).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmowanie leków powodujących zatrzymanie moczu należy przerwać w krótkim okresie po rozpoczęciu podawania winkrystyny.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Poliuria, dysuria, zatrzymanie moczu w wyniku atonii pęcherza moczowego, hiperurykemia, nefropatia moczanowa.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zespół SIADH (zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego). Zespół ten może być związany z neurotoksycznością produktu leczniczego, prawdopodobnie wskutek bezpośredniego działania na podwzgórze. U takich pacjentów występuje hiponatremia, w połączeniu z wydalaniem sodu z moczem, bez oznak zaburzeń ze strony nerek lub nadnerczy, niedociśnienia, odwodnienia, azotemii czy obrzęku. Hiponatremię i utratę sodu poprzez nerki można skorygować poprzez ograniczenie płynów.

Bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Nietrzymanie moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Nieodwracalna bezpłodność po chemioterapii z udziałem winkrystyny występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Azoospermie obserwowano u mężczyzn leczonych złożoną chemioterapią z udziałem winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloreتامiną i prokarbazyną

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Brak menstruacji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Gorączka, zapalenie żył, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica. Objawy te mogą wystąpić po podrażnieniu ściany naczynia lub wynaczynieniu w trakcie podawania preparatu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Ból głowy.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie winkrystyny prowadzi do wystąpienia opisanych powyżej działań niepożądanych w nasilonym stopniu. U dzieci w wieku poniżej 13 lat, podanie dawki dziesięciokrotnie wyższej od zalecanej doprowadziło do zgonu. W tej grupie pacjentów, ciężkie objawy mogą wystąpić przy dawkach wynoszących od 3 do 4 mg/m². U dorosłych pacjentów, ciężkich objawów należy spodziewać się po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 3 mg/m² lub większej. Nie jest znane antidotum dla siarczanu winkrystyny. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący. Po przedawkowaniu, konieczne jest uważne monitorowanie pacjenta. Należy rozważyć zastosowanie następujących środków:

- Uważne monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy oraz bilansu płynów. W przypadku wystąpienia objawów nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH), należy ograniczyć podaż płynów.
- Podawanie środka przeciwdrgawkowego w celu zapobieżenia napadom drgawkowym.
- Monitorowanie układu sercowo-naczyniowego.
- Monitorowanie obrazu krwi oraz podjęcie stosownych działań w przypadku zaobserwowania zahamowania czynności szpiku kostnego.
- Stosowanie wlewów doodbytniczych w celu zapobieżenia niedrożności jelit.
- Można zastosować folinian. Proponowany schemat dawkowania to 100 mg dożylnie co 3 godziny przez 24 godziny, a następnie co 6 godzin przez co najmniej 48 godzin.

Ze względu na bardzo niewielką ilość leku podlegającą dializie, zastosowanie hemodializy w przypadku przedawkowania prawdopodobnie nie jest skuteczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakokinetyczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka

Kod ATC: L 01 CA 02

Winkrystyny siarczan jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (*Vinca rosea Linn*). Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule - tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez

zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul.

Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy:

- poprzez wiązanie tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy;
- poprzez wiązanie tubuliny w mikrotubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikrotubul;
- poprzez wiązanie z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikrotubul, co powoduje oddzielanie protofilamentu.

Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca^{2+} ATPaza.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym, winkrystyna jest szybko usuwana z surowicy. W ciągu 15-30 minut, ponad 90% produktu leczniczego jest dystrybuowane z surowicy do tkanek i innych składników krwi. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi $8,4 \pm 3,2$ l/kg.

Dwadzieścia minut po podaniu dożylnym, ponad 50% winkrystyny wiąże się ze składnikami krwi, szczególnie z płytkami, które zawierają wysokie stężenia tubuliny.

Lek przenika do płynu mózgowo rdzeniowego po szybkim wstrzyknięciu w bardzo niewielkim stopniu. Jednakże, pomimo niskiego przenikania, winkrystyna może wywoływać działania niepożądane na ośrodkowy układ nerwowy.

Metabolizm

Winkrystyna jest prawdopodobnie metabolizowana w dużym stopniu w wątrobie przez enzymy mikrosomalne cytochromu P450, w tym CYP3A.

Wydalanie

Analiza osocza wskazuje, że schemat usuwania winkrystyny z osocza po szybkim wstrzyknięciu dożylnym można opisać najlepiej w oparciu o model trójfazowy. Okres półtrwania w fazie początkowej, środkowej i końcowej wynosi odpowiednio 5 minut, 2,3 godziny i 85 godzin (zakres od 19 do 155 godzin).

Klirens osoczowy jest powolny, w związku z tym pomiędzy poszczególnymi okresami leczenia niezbędny jest odstęp co najmniej 1 tygodnia, aby uniknąć skumulowanej toksyczności.

Największą rolę w wydalaniu odgrywa wątroba. Około 80% wstrzykniętej dawki wydalone jest z kałem, a 10 do 20% z moczem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, metabolizm, a w konsekwencji również wydalenie winkrystyny są prawdopodobnie zmniejszone, co powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności. W razie potrzeby należy odpowiednio dostosować dawkę preparatu (patrz punkty 4.2. i 4.4).

Dzieci

U dzieci obserwuje się większe zróżnicowanie między- i wewnątrzosobnicze parametrów farmakokinetycznych, takich jak klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania w fazie eliminacji. Klirens osoczowy u dzieci jest zasadniczo wyższy niż u dorosłych i u niemowląt, ale nie ma pewności czy klirens winkrystyny maleje z wiekiem w okresie dzieciństwa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych wykazano teratogenne działanie winkrystyny. Ponadto, w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na zwierzętach, zaobserwowano działania niepożądane na płodność oraz toksyczność dla płodu. W badaniach toksyczności przewlekłej, odnotowano działania niepożądane, z uwzględnieniem neurotoksyczności, zahamowania spermatogenezy, zahamowania czynności szpiku kostnego oraz toksycznych działań na układ pokarmowy. W testach

genotoksyczności wykazano, że winkrystyna może potencjalnie powodować odchylenia chromosomowe, aneuploidię i poliploidię. Brak innych istotnych danych przedklinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas siarkowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
24 miesiące

Po rozcieńczeniu

Chemiczna i fizyczna stabilność roztworu gotowego do użycia, przygotowanego do wstrzyknięcia lub wlewu, została wykazana w okresie 48 godzin w temperaturze od 2 do 8°C lub w okresie 24 godzin, w temperaturze od 15 do 25°C, przy rozcieńczeniu w zakresie stężeń od 0,01 mg/ml do 0,1 mg/ml w 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do infuzji lub w 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy do infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór powinien zostać wykorzystany niezwłocznie. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu gotowego do użycia ponosi użytkownik. Czas ten nie powinien zasadniczo przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, o ile rozcieńczenie nie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C).
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne fiolki ze szkła typu I z bromobutyłową gumową zatyczką, aluminiowym kapslem i polipropylenowym zamknięciem typu „snap-cap”, zawierające 1 ml, 2 ml lub 5 ml roztworu.

Wielkości opakowań:

Jedna fiołka zawierająca 1 ml roztworu.

Jedna fiołka zawierająca 2 ml roztworu.

Jedna fiołka zawierająca 5 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Sprawdzenie przed użyciem

Do użytku nadaje się wyłącznie klarowny roztwór bez widocznych cząsteczek. Produktu nie należy używać w przypadku uszkodzenia opakowania.

Przygotowywanie leku do stosowania i usuwanie pozostałości

Roztwory leków cytotoksycznych przeznaczone do wstrzykiwania powinny być przygotowywane przez specjalnie przeszkolony personel, zaznajomiony ze stosowanymi lekami, w warunkach gwarantujących ochronę środowiska naturalnego, a w szczególności bezpieczeństwo pracowników mających kontakt z preparatem. Pracownicy w ciąży nie powinni zajmować się przygotowywaniem winkrystyny.

Należy unikać wszelkiego kontaktu z płynem. Roztwory powinny być przygotowywane w wydzielonym obszarze, w którym zakazane jest palenie tytoniu, picie i jedzenie. Przy przygotowywaniu preparatu, należy stosować techniki ściśle aseptyczne. Niezbędne są zabezpieczenia w postaci rękawic, maseczki na twarz, okularów ochronnych i odzieży ochronnej. Zaleca się stosowanie nawiewu laminarnego (LAF) z pionowym kierunkiem przepływu. Preparat należy podawać w rękawicach ochronnych. Podejmując decyzję o sposobie zagospodarowania odpadów, należy mieć na uwadze charakter produktu leczniczego.

W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu roztworu ze skórą, błonami śluzowymi lub oczami, należy natychmiast przepłukać narażone miejsce dużą ilością wody.

Należy unikać wynaczynienia. W przypadku, gdy dojdzie do wynaczynienia, należy natychmiast wstrzymać wstrzykiwanie preparatu, a pozostałą dawkę wstrzyknąć do innej żyły. Miejscowe podanie hialuronidazy w dawce 250 IU/ml (1 ml podskórnie w okolicy zmiany) oraz umiarkowane ogrzewanie miejsca, w którym doszło do wynaczynienia, może pomóc w rozprowadzeniu leku oraz ograniczyć dyskomfort i potencjalne zapalenie tkanki łącznej do minimum. Na oddziale, na którym podawany jest siarczan winkrystyny, powinien być dostępny szpitalny zestaw na wypadek wynaczynienia leków cytostatycznych.

Należy zachować ostrożność przy obchodzeniu się z wydaliniami i wymiocinami.

Pęknięte opakowania należy usuwać z zachowaniem takich samych środków ostrożności i traktować je jako skażone odpady. Skażone odpady należy usuwać poprzez spalanie w odpornych, odpowiednio oznakowanych pojemnikach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 14895

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

05.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.01.2009r.