

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vincristine Teva 1 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml lahvička obsahuje 1 mg vinkristin-sulfátu.

Jedna 2ml lahvička obsahuje 2 mg vinkristin-sulfátu.

Jedna 5ml lahvička obsahuje 5 mg vinkristin-sulfátu.

1 ml roztoku obsahuje 1 mg vinkristin-sulfátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok nebo nažloutlý roztok bez jiných částic, než jsou bubliny. Hodnota pH je 3,5-5,5 a osmolalita je přibližně 600 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Vincristine Teva 1 mg/ml, injekční roztok se používá v monoterapii nebo v kombinaci s jinými onkolytickými přípravky k léčbě následujících onemocnění:

1. akutní lymfatická leukémie,
2. zhoubné lymfomy, včetně Hodgkinovy choroby a non-Hodgkin lymfomu,
3. vícečetný myelom,
4. solidní nádory, včetně rakoviny prsu (metastazující), malobuněčný karcinom plic,
5. Ewingův sarkom, embryonální rabdomyosarkom, prvotní neuroektodermální tumory (jako je meduloblastom a neuroblastom), Wilmsův tumor a retinoblastom,
6. idiopatická trombocytopenická purpura. Pacienti s pravou ITP rezistentní na léčbu splenektomií a na krátkodobou léčbu adrenokortikálními steroidy mohou na vinkristin reagovat, avšak přípravek Vincristine Teva se nedoporučuje jako lék první volby. Doporučované týdenní dávky vinkristinu podávané po dobu 3 až 4 týdnů vedly u některých pacientů k trvalé remisi. Jestliže se odezva u pacientů nedostaví po 3 až 6 dávkách, je nepravděpodobné, že se dosáhne příznivého výsledku podáváním dalších dávek.

4.2. Dávkování a způsob podání

PŘÍPRAVEK VINCRIStINE TEVA SE PODÁVÁ POUZE INTRAVENÓZNĚ. JINÉ ZPŮSOBY PODÁNÍ JSOU ŽIVOTU NEBEZPEČNÉ.

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávkování

Výpočet dávky a její injekční podání se musí provádět mimořádně pečlivě, neboť předávkování může mít vážné nebo dokonce až fatální následky. Při použití přípravku jako monoterapie se dávka podává v jednotýdenních odstupech. Při kombinaci s jinými protirakovinnými látkami závisí frekvence dávkování na protokolu.

Obvyklá dávka je:

Dospělí

Pro dospělé je obvyklá dávka 1,4 mg/m² (maximálně 2 mg) jednou týdně.

Výpočet dávky a její podání se musí provádět mimořádně pečlivě, neboť předávkování může mít vážné a dokonce fatální následky.

Dávka by se neměla zvyšovat nad úroveň zajišťující terapeutický prospěch. Obecně jednotlivé dávky nemají překračovat 2 mg a před podáním každé dávky je nutné sledovat hodnoty bílého krevního obrazu.

Pediatrická populace

Děti mohou tolerovat vyšší dávku: pro děti vážící více než 10 kg je obvyklá dávka 1,5-2,0 mg/m² jednou týdně.

Pro děti vážící 10 kg nebo méně je obvyklá zahajovací dávka 0,05 mg/kg jednou týdně.

Poznámka: Dávka u kojenců je vypočítána podle individuální tělesné hmotnosti (ne podle tělesného povrchu). Poměr mezi tělesným povrchem a tělesnou hmotností je u kojenců nepříznivý a po chemoterapii na akutní leukémii se mohou ve srovnání se staršími dětmi objevit výrazné neurologické a jaterní nežádoucí účinky.

Starší pacienti

Pro dávkování starším pacientům je vhodná normální dávka pro dospělé.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo s hodnotou přímého sérového bilirubinu > 3 mg/100 ml (51 μmol/l) se doporučuje snížit dávku vinkristin sulfátu o 50 %. Vzhledem k jaternímu metabolismu a vylučování vinkristinu žlučí se snížené dávkování doporučuje u pacientů s obstrukční žloutenkou nebo jinou poruchou funkce jater. U pacientů s onemocněním jater snižujícím biliární exkreci mohou mít nežádoucí účinky závažnější charakter.

V případě těžké neurotoxicity se vinkristin nesmí podávat, a to zvláště při paréze. Pokud se stav po vysazení léčby vinkristinem zlepší, je možné začít podávat dávky poloviční.

Způsob podávání

Přípravek Vincristine Teva se podává výhradně pod přísným dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou cytotoxickými přípravky.

Intratekální podání vinkristinu vede ke smrtelné neurotoxicitě. Přípravek Vincristine Teva se může podávat intravenózně ve formě infuze nebo ve formě injekčního bolusu minimálně 1 minutu jako postupná infuze.

Upozornění: před injekčním podáním jakéhokoliv léku je mimořádně důležité správné umístění jehly v žíle.

Je nutné vyvarovat se infiltrace do podkožních tkání. Extravazace během intravenózního podávání může způsobit značné dráždění (viz bod 4.4.). Aby se předešlo vzniku vaskulárního podráždění, je potřeba po aplikaci přípravku Vincristine Teva žílu důkladně propláchnout.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Vincristine Teva je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivou na účinnou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- s neuromuskulárními poruchami (jako je demyelinizační forma Charcot-Marie-Toothova syndromu);
- se závažnou poruchou funkce jater;
- se zácpou a hrozícím ileem, zvláště u dětí;
- léčených radioterapií zaměřenou na játra.

Zvláštní pozornost je nutno věnovat stavům uvedeným v bodu 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Vincristine Teva se smí podávat jen pod přísným dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou cytotoxickými přípravky.

Injekční stříkačky obsahující tento přípravek by měly být označeny.

„PŘÍPRAVEK VINCRIKISTINE TEVA SE PODÁVÁ POUZE INTRAVENÓZNĚ. JINÉ ZPŮSOBY PODÁNÍ JSOU ŽIVOTU NEBEZPEČNÉ.“

Neúmyslné intratekální podání

Po neúmyslném intratekálním podání je nutné okamžité neurochirurgické ošetření, aby se zabránilo vzestupné paralýze vedoucí k smrti. U velmi malého počtu pacientů se sice podařilo předejít život ohrožující paralýze a následné smrti, ale vedlo to k devastujícím neurologickým následkům, jejichž další léčba nebyla příliš úspěšná.

Na základě zveřejněných informací o léčení těchto případů přežití po nechtěném intratekálním podání vinkristinu se doporučuje **okamžitě po injekci** zahájit následující opatření:

1. Odebrání co možná největšího množství mozkomíšního moku lumbálně, které je ovšem ještě bezpečné.
2. Zavedení epidurálního katétru do subarachnoidní oblasti intervertebrálním prostorem nad původním lumbálním vstupem a následná irigace mozkomíšního moku laktátovým Ringerovým roztokem. K dispozici by měla být čerstvá zmrazená plazma a, pokud možno, měl by se každý litr Ringerova roztoku s laktátem obohatit o 25 ml plazmy.
3. Zavedení intraventrikulárního drénu nebo katétru, které by provedl neurochirurg, a pokračování v irigaci mozkomíšního moku s odběrem lumbálním vstupem připojeným k uzavřenému drenážnímu systému. Laktátový Ringerův roztok se podává pomocí plynulé infuze rychlostí 150 ml/h nebo 75 ml/h při přidávání čerstvé mražené plazmy, jak bylo uvedeno výše.

Rychlost infuze se musí upravit tak, aby byla zajištěna hladina proteinu míšního moku v hodnotě 150 mg/dl.

Další prováděná opatření, která ovšem nemusí být nutná, jsou následující:

- intravenózně podávat kyselinu folinovou, a to jako 100mg bolus, pak jako infuze s rychlostí 25 mg/h po dobu 24 hodin a potom jako bolus v dávkách 25 mg po 6 hodinách po dobu jednoho týdne.
- po intravenózním podávání kyseliny glutamové 10 g po 24 hodinách následovalo 500 mg třikrát denně perorálně po dobu jednoho měsíce.
- pyridoxin se podával v dávce 50 mg intravenózní infuzí trvající déle než 30 min v intervalu 8 hodin.

Jejich úloha při snižování neurotoxicity není jasná.

Kontakt s kůží a sliznicemi

S přípravkem je nutné zacházet s opatrností a vyhnout se kontaktu očí s vinkristin sulfátem, které by mohlo způsobit závažné podráždění nebo ulcerózní formace na rohovce (zvláště při podání přípravku pod tlakem). Při zasažení očí je nutno oči okamžitě proplachovat velkým množstvím vody. Při přetrvávajícím podráždění očí by se měli pacienti poradit s lékařem.

Při náhodném potřísnění pokožky omyjeme důkladně vodou a jemným mýdlem a postižené místo pak řádně opláchneme.

Extravazace

Je nutné předcházet extravazaci. Pokud k ní dojde, je třeba okamžitě přerušit podávání injekcí a případný zbytek dávky se injikuje do jiné žíly. Místní injekce hyaluronidázy 250 IU/ml (1 ml podkožně) v okolí léze a mírné ohřátí místa extravazce může napomoci disperzi přípravku a snížení obtíží a potenciální celulitidy na minimum. Na oddělení, kde se přípravek Vincristine Teva podává, by měl být k dispozici nemocniční extravazační set pro cytostatika.

Myelotoxicita

Vzhledem ke skutečnosti, že se může objevit leukopenie, měl by si být lékař i pacient vědom potenciálního výskytu infekce. Pokud se leukopenie vyskytne, je nutné provést přiměřená opatření, především pečlivě zvážit vhodnou dobu pro podání další dávky vinkristin sulfátu. Před podáním každé dávky se musí zjistit všechny hodnoty krevního obrazu.

Vzhledem ke zvýšenému nebezpečí leukopenie a trombocytopenie je nutné pečlivé sledování pacientů, u nichž došlo v důsledku předchozí léčby nebo v důsledku samotného onemocnění ke zhoršení funkce kostní dřeně.

Neurotoxicita

Zvláštní pozornost se musí věnovat pacientům se stávajícími neurologickými poruchami. Pečlivě sledovat pacienta se vyžaduje při kombinovaném užití vinkristinu s léčivými přípravky, které jsou potenciálně neurotoxické.

Neurotoxický účinek vinkristinu může zesilovat účinek jiných neurotoxických látek, nebo se může sám násobit iradiací míchy a neurologickým onemocněním. Starší pacienti mohou být k neurotoxickým účinkům vinkristinu vnímavější.

Porucha funkce jater

Jaterní dysfunkce může zvyšovat oběhové koncentrace a plazmatický poločas vinkristinu a v důsledku toho i nežádoucí účinky, protože vinkristin je predominantně metabolizován v játrech. Vinkristin nemá být podáván pacientům podstupujícím radioterapii, pokud pole radiace zahrnuje i oblast jater.

Před započítím léčby, během léčby a před každým léčebným cyklem mají být vyhodnoceny funkce jater, ledvin, krevní obraz a neurologické funkce. Pokud se objeví známky úbytku kostní dřeně, další dávku je možné podat pouze po pečlivém vyhodnocení klinického obrazu. To samé platí, pokud se objeví neurologické symptomy, protože při pokračující léčbě hrozí rozvoj těžké neuropatie.

Pacienti léčení chemoterapií s vinkristinem v kombinaci s léky proti rakovinnému bujení se známou kancerogenitou vykazují sekundární malignity. Nebylo však zjištěno, do jaké míry vinkristin k této skutečnosti přispívá.

Pro prevenci vzniku zácpy se doporučují opatření jako je upravená dieta a použití laxativ, zvláště laktulózy.

Opatrně se vinkristin podává pacientům s ischemickou chorobou srdeční.

Při remisi a indukci akutní leukémie může docházet k akutnímu zvýšení sérové hladiny kyseliny močové. Proto by se během prvních 3-4 týdnů léčby měly často monitorovat sérové hladiny kyseliny

močové, nebo by se mělo předcházet přiměřenými opatřeními vzniku neuropatie způsobené kyselinou močovou.

V průběhu léčby a po dobu šesti měsíců po jejím ukončení by měli léčení muži i ženy dodržovat antikoncepční opatření (viz též bod 4.6.).

Pomocné látky

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce vyskytující se běžně u všech cytotoxických látek

Vzhledem ke zvýšenému nebezpečí vzniku trombóz u nádorových onemocnění se často používají přípravky proti srážlivosti krve. Vysoká variabilita srážlivosti existující při těchto onemocněních mezi jednotlivými pacienty i možnost interakcí mezi perorálními antagonisty vitamínu K a cytostatickou chemoterapií si v případě nutnosti léčby perorálními antikoagulanty vyžaduje zvýšenou frekvenci monitorování hodnot INR (International Normalised Ratio)

Inhibitory izoenzymů jaterního cytochromu P450 a P-glykoproteinu

Alkaloidy rostliny Vinca (barvínek) jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a jsou substráty pro P-glykoprotein. Proto se mohou při souběžném podání takových inhibitorů CYP3A4 a P-glykoproteinu, jako jsou například ritonavir, nelfinavir, ketokonazol, itraconazol, erytromycin, cyklosporin, nifedipin a nefazodon, vyskytnout zvýšené plazmatické hladiny vinkristinu. Souběžné podávání itraconazolu a vinkristinu vedlo k časnějšímu nástupu a/nebo vyšší závažnosti neuromuskulárních nežádoucích účinků souvisejících pravděpodobně s inhibicí metabolismu vinkristinu.

Nifedipin

Je nutné věnovat pozornost možné interakci mezi vinkristin-sulfátem a blokátory kalciových kanálů, zvláště nifedipinu. Souběžné podávání vinkristinu a nifedipinu může způsobit snížení plazmatické clearance vinkristin-sulfátu s rizikem zvýšené toxicity.

Fenytoin a fosfenytoin

Bylo zjištěno, že souběžným podáváním fenytoinu s kombinovanou protinádorovou chemoterapií zahrnující mimo jiných i vinkristin dochází ke snížení hladiny fenytoinu v krvi a zvyšuje se konvulzní účinek. Proto se tato kombinace nedoporučuje. Shledá-li se tato kombinace nevyhnutelnou, pak se musí upravit dávkování podle laboratorního nálezu v krvi.

Jiná cytostatika

Farmakodynamické interakce se mohou objevovat i u jiných cytostatik: dochází k potenciaci terapeutického a toxického účinku. Souběžné užití vinkristinu a jiných léčivých přípravků potlačujících kostní dřeň jako doxorubicin (zvláště v kombinaci s prednisonem) mohou depresivní účinky na kostní dřeň umocňovat.

Asparagináza/izoniazid a další neurotoxické léky

Pokud je vinkristin podáván v kombinaci s L-asparaginázou, vinkristin má být podán 12 – 24 hodin před podáním L-asparaginázy, protože snížení jaterní clearance vinkristin sulfátu může vést ke kumulativní hepatotoxicitě.

Vzhledem k neurotoxicitě vinkristin sulfátu nemají být souběžně podávány jiné potenciálně neurotoxické léčivé přípravky jako je cyklosporin a izoniazid.

Vakcíny obsahující usmrčené viry

Vzhledem k tomu, že léčba pomocí vinkristinu může tlumit normální imunitní systém, může v odpovědi organismu na vakcínu docházet k redukované produkci protilátek. Interval mezi vysazením léčby vyvolávající imunosupresi a obnovením pacientovy schopnosti odpovědět na vakcínu závisí na intenzitě a typu užívaného imunosupresivního léku, na základním onemocnění a dalších faktorech. Odhaduje se, že může trvat 3 měsíce až 1 rok.

Vakcíny obsahující živé viry

Protože normální imunita může být v důsledku léčby vinkristinem utlumena, může souběžné podání vakcíny obsahující živé viry posílit replikaci virů vakcíny a zvýraznit jejich nežádoucí účinky a/nebo snížit pacientovu protilátkovou odpověď na vakcínu. Imunizaci těchto pacientů je možné provádět pouze s mimořádnou opatrností, po pečlivém hematologickém vyšetření a pouze se souhlasem lékaře řídícího léčbu použitím vinkristinu. Časový interval mezi vysazením léčby způsobující imunosupresi a obnovou pacientovy schopnosti odpovědět na vakcínu závisí na intenzitě a typu užívaného léku vyvolávajícího imunosupresi, na základním onemocnění a dalších faktorech. Odhaduje se, že může trvat od 3 měsíců do 1 roku. Pacientům s leukémií v remisi se vakcína se živými viry podává nejdříve za 3 měsíce od poslední chemoterapie.

Digoxin

U pacientů léčených chemoterapií může být vstřebávání digoxinu sníženo. U některých pacientů se tedy může léčebný účinek digoxinu snížit. Proto je při podávání takových kombinací nezbytná opatrnost a může být nutná i úprava dávky digoxinu.

Mitomycin C

Mohou se objevit akutní plicní reakce.

Radioterapie

Periferní neurotoxicita vinkristinu se může radioterapií zvyšovat.

Ciklosporin, takrolimus

Může docházet k opravdu silnému potlačení imunity s nebezpečím lymfoproliferace.

Jiné látky

Při souběžném podávání vinkristinu a látek stimulujících kolonie (G-CSF, GM-CSF) se často vyskytují netypické neuropatie s pocitem píchání nebo pálení v periferních oblastech končetin.

U pacientů s Wilmsovým tumorem se vyskytovala těžká toxicita jater při kombinaci vinkristinu s daktinomycinem.

Při kombinaci s bleomycinem může vinkristin vést k Raynaudovu syndromu závislému na velikosti dávky.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Existují pouze omezené informace o použití vinkristinu u těhotných žen. U zvířat byla v experimentálních sledováních po podání vinkristinu zjištěna teratogenita a jiná reprodukční toxicita (viz bod 5.3.). Na základě výsledků sledování u zvířat a farmakodynamiky léčivé látky by se vinkristin během těhotenství, zvláště pak v průběhu prvního trimestru, podávat neměl. Pokud žena otěhotní v průběhu léčby vinkristinem, měla by být informována o potenciálním nebezpečí pro její plod.

V průběhu léčby a po dobu šesti měsíců po jejím ukončení by měli léčení muži i ženy dodržovat antikoncepční opatření (viz též bod 4.4.).

Pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby vinkristinem, měla by být upozorněna na rizika pro nenarozené dítě a měla by být pečlivě sledována.

Vinkristin může mít genotoxické účinky. Proto je nutné v těhotenství při současné léčbě vinkristinem zvážit možnost genetické konzultace, která by se měla doporučit i pacientům, kteří chtějí mít po léčbě dítě.

Kojení

Neexistují žádné informace o vylučování vinkristinu do mateřského mléka. Kojení by se během léčby mělo přerušit.

Fertilita

Léčba vinkristinem může vést k ireverzibilní infertilitě. Reversibilita tohoto antifertilního účinku závisí na věku pacienta a na velikosti podávané dávky. *U mužů léčených kombinovanou chemoterapií zahrnující vinkristin a prednizon s cyklofosfamidem nebo mechlorethaminem a prokarbazinem se často vyskytuje azoospermie. Méně často se vyskytovala amenorea u žen léčených vinkristinem jako součást chemoterapie.*

Pacienti by měli být informováni o vlivu léčby na fertilitu a to i z hlediska budoucnosti. Mužům se doporučuje konzultovat možnost konzervace spermií.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k nežádoucím účinkům (neurologickým a gastrointestinálním) může tento léčivý přípravek ovlivnit schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Obecně jsou nežádoucí účinky reversibilní a závisejí na velikosti dávky. Nejdůležitější toxické účinky vinkristinu souvisejí s centrální nervovou soustavou. Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou neurotoxicita a alopecie; nejnejpříjemnější účinky jsou nežádoucí účinky neuromuskulárního původu.

Nežádoucí účinky mohou být výraznější u pacientů s poruchou funkce jater vzhledem ke sníženému metabolismu a opožděné biliární exkreci.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu, nejčastější jako první, s použitím následujícího pravidla: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). U každé skupiny četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v sestupném pořadí závažnosti.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Sekundární malignity související s léčbou.

U pacientů léčených vinkristinem v kombinaci s jinými cytotoxickými přípravky, o nichž se ví, že jsou karcinogenní, došlo k rozvoji sekundárních malignit.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté

Přechodná trombocytóza.

Méně časté

Těžká deprese kostní dřeně, anemie, leukopenie a trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Časté

Akutní výskyt zkráceného dechu a bronchospasmus, které mohou být závažné a život ohrožující. Tyto symptomy se vyskytovaly po podávání alkaloidů rostliny Vinca (jako je vinkristin), a to zvláště při

souběžném podání s mitomycinem. Reakce se může rozvinout v několika minutách až hodinách po podání alkaloidu Vinca nebo do 2 týdnů po dávce mitomycinu.

Vzácné

Alergické reakce jako anafylaxe, vyrážka a edém související potenciálně s léčbou pomocí vinkristinu se vyskytovaly u pacientů, kteří jím byli léčeni jako součást kombinované chemoterapie.

Poruchy nervového systému

Neurologická toxicita je nejdůležitějším nežádoucím účinkem vinkristinu. Neurologická toxicita závisí na dávce a věku. V důsledku neurotoxicity může také docházet k zácpě a ileu (viz bod “Gastrointestinální poruchy”).

Časté

Nejčastěji se vyskytujícím neurotoxickým nežádoucím účinkem je periferní neuropatie (smíšená senzomotorická), k níž dochází téměř u všech pacientů. Často dochází k rozvoji neuro-muskulárních nežádoucích účinků ve specifickém pořadí. Na počátku se objeví pouze poruchy smyslů a parestázie. S pokračující léčbou se pak objeví bolest nervu (mimo jiných k oblastí čelisti a varlat) a mohou se vyskytnout i další motorické problémy. Při dlouhodobé léčbě se vyskytovala ztráta hlubokých šlachových reflexů, spadání chodidla, svalová slabost, ataxie a paralýza. Může dojít k poškození kraniálního nervu, kromě toho k izolované paréze a/nebo paralýze svalů, které jsou řízeny kraniálními nervy, a to aniž by se svalová slabost vyskytla kdekoli jinde.

Paralýza kraniálního nervu a svalová slabost hrtanu mohou vyvolat chrapot a parézu hlasivky a dokonce potenciální život ohrožující oboustrannou parézu hlasivek. Svalová slabost vnějších očních svalů může způsobit ptózu a oční nebo mimo-oční neuropatii. Vyskytuje se i přechodná kortikální slepota. Vinkristin také způsobuje autonomní toxicitu a toxicitu centrálního nervového systému, ta je však méně častá než periferní neuropatie. Vyskytuje se i zdvojené vidění a oční atrofie.

Méně časté

U některých pacientů léčených vinkristin sulfátem se vyskytují konvulze (často s hypertenzí). U dětí bylo zaznamenáno několik případů konvulzí, po nichž následovalo koma. Vinkristin vyvolává autonomní toxicitu a toxicitu CNS, i když k tomu dochází méně často než k periferní neuropatii. Účinky na CNS – např. změněný stav vědomí a mentální změny jako deprese, agitace, nespavost, zmatenost, psychózy a halucinace.

Není známo

Leukoencefalopathie.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté

Hluchota.

Srdeční poruchy

Méně časté

Postižení koronární artérie, infarkt myokardu.

Koronárně-cévní poruchy a infarkt myokardu se vyskytovaly u pacientů, kteří se léčili pomocí vinkristinu v kombinací chemoterapii a kteří dříve prodělali radioterapii mediastina.

Vzácné

Hypertenze a hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté

Závažný bronchospasmus a dýchací potíže byly pozorovány po podání alkaloidů rostliny Vinca, a to zvláště při podání v kombinaci s mitomycinem C.

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nevolnost, zvracení, zácpa, bolest břicha. Zácpa se může vyskytnout v důsledku zasažení horní části střev, zatímco rektum je prázdné. Potom se mohou objevit kolice podobné bolesti břicha.

Méně časté

Snížená chuť k jídlu, úbytek hmotnosti, anorexie, průjem, paralytický ileus. Nebezpečí paralytického ileu je zvláště u malých dětí.

Vzácné

Zánět sliznice úst, intestinální nekróza a/nebo perforace.

Velmi vzácné)

Pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné

Okluzní choroba jaterní žíly, zvláště pak u dětí.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté

Alopecie (je vratná po vysazení léčby vinkristinem).

Poruchy ledvin a močových cest

U starších pacientů se musí přerušit léčba vyvolávající retenci moči, a to ve dnech následujících bezprostředně po podání vinkristinu.

Méně časté

Polyurie, dysurie, retence moči v důsledku atonie močového měchýře, hyperurikémie, nefropatie v důsledku kyseliny močové.

Vzácné

Syndrom SIADH (tzn. syndrom nesprávné sekrece antidiuretického hormonu). Tento syndrom může souviset s neurotoxitou léčivého přípravku možná vyvolanou přímým účinkem na hypotalamus. U těchto pacientů se objevuje hyponatrémie v kombinaci s vylučováním sodíku močí, aniž by byly diagnostikovány poruchy ledvin nebo nadledvinek, hypotenze, dehydratace, azotémie nebo edém. S restrikcí tekutin se může hyponatrémie a ztráta sodíku ledvinami zlepšit.

Velmi vzácné

Inkontinence.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Nevratná neplodnost po chemoterapii obsahující vinkristin je častější u mužů než u žen.

Časté

Azoospermie se vyskytovala u mužů, kteří se léčili chemoterapií kombinující vinkristin s prednizonem a cyklofosfamidem nebo mechlorethaminem a prokarbazinem.

Méně časté

Amenorea.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Podráždění v místě vpichu.

Méně časté

Horečka, flebitida, bolest, celulitida a nekróza. Tyto symptomy se mohou objevit po podráždění cévní stěny nebo po extravazaci při podání.

Vzácné)

Bolest hlavy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Symptomy

Předávkování vinkristinem vede k výskytu popsaných nežádoucích účinků ve výrazně zvýšené míře. U dětí ve věku do 13 let bylo předávkování smrtelné při podání desetinásobné doporučené dávky. Závažné symptomy se mohou objevit, jestliže se v této skupině pacientů podají dávky 3-4 mg/m². Dospělí mohou očekávat závažné symptomy po podání jednotlivých dávek 3 mg/m² nebo více. Hlavní klinické symptomy předávkování jsou bolest břicha, neurotoxické účinky jako je areflexie, senzorické a motorické poruchy, somnolence, trombocytopenie, leukopenie a paralytický ileus.

Léčba

Vinkristin sulfát nemá žádné známé antidotum.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pokud se zjistí, že došlo k předávkování, je nutné pacienta pečlivě sledovat. Lze uvažovat o následujících opatřeních:

- je třeba pečlivě sledovat sérové koncentrace elektrolytů a rovnováhu tekutin, a pokud se objeví příznaky nepřiměřené sekrece ADH, je nutné přistoupit k restrikci tekutin;
- podávání antikonvulzivní látky alespoň 1 týden po předávkování;
- použití klystýru k prevenci ileu;
- monitorování kardiovaskulárního systému;
- monitorování hodnot krve a následná opatření musí vycházet ze zjištěné deprese kostní dřeně;
- lze použít folinát. Navrhuje se podávat 100 mg intravenózně po třech hodinách po dobu 24 hodin a potom po šesti hodinách po dobu minimálně 48 hodin.

Hemodialýza není při předávkování pravděpodobně příliš účinná, protože se při ní odbourává jen velmi malé množství léčivého přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastikum, alkaloid rostliny Vinca

Kód ATC: L01C A02

Vinkristin sulfát je sůl vinkristinu – alkaloidu získaného z rostliny barvínek *Vinca rosea* Linn.

Alkaloidy z této rostliny jsou klasické “vřetenové jedy”, které se váží na mikrotubulární protein tubulin a blokují během metafáze buňky tím, že brání polymerizaci tubulinu, aby vytvářel mikrotubuly, a tím, že vyvolávají depolymerizaci mikrotubulů již vytvořených.

Alkaloidy rostliny Vinca mohou tento proces ovlivňovat několika způsoby, a sice:

- navázáním na specifické místo tubulinu a vytvořením agregačního komplexu tubulinu a alkaloidu;
- navázáním na “místo s vysokou afinitou” tubulinu, které již bylo v mikrotubulech obsazeno a inhibicí dalšího doplňování tubulinu do již vzniklého mikrotubulu;
- navázáním na “místo s nízkou afinitou” ke stěnám vzniklých mikrotubulů, které vyvolávají separaci protofilamentu.

Vinkristin může také ovlivňovat jiné buněčné systémy jako je syntéza RNA a DNA, cyklická AMP, lipidová biosyntéza a na kalmulinu dependentní Ca^{2+} transport ATPáza.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózní injekci se vinkristin ze séra eliminuje rychle. Během 15-30 minut se ze séra distribuuje více než 90 % léčivého přípravku do tkání a jiných krevních složek. Za ustálených podmínek je distribuční objem $8,4 \pm 3,2$ l/kg.

Dvacet minut po intravenózním podání se přes 50 % vinkristinu naváže na krevní složky, a to zvláště krevní destičky, které obsahují vysoké koncentrace tubulinu.

Zdá se, že průnik do mozkomíšního moku po intravenózní bolusové injekci je velmi nízký. Nicméně navzdory tomuto nízkému průniku může vinkristin vyvolat nežádoucí účinky v centrální nervové soustavě.

Biotransformace

Vinkristin je silně metabolizován, pravděpodobně v játrech mikrosomálním enzymovým systémem cytochromu P450, a to CYP3A.

Eliminace

Analýza plazmatických složek ukazuje, že vylučování vinkristinu z plazmy po rychlém intravenózním podání lze nejlépe popsat jako trojfázový model. Prvotní, průměrný a konečný poločas je 5 minut, respektive 2,3 hodiny a 85 hodin (rozpětí je 19-155 hodin).

Plazmatická clearance je pomalá, a proto je nutný minimálně týdenní interval mezi jednotlivými ošetřeními, aby se zabránilo kumulativní toxicitě.

Játra jsou nejdůležitějším vylučovacím orgánem; asi 80 % injekčně podané dávky se vyloučí stolicí a 10-20 % se vyloučí močí.

Pacienti s poruchami jaterních funkcí

U pacientů s poruchami jaterních funkcí je metabolismus a v důsledku toho i vylučování vinkristinu pravděpodobně sníženo, což vede ke zvýšenému nebezpečí toxicity. Pokud je to nutné, může se dávka upravit (viz bod 4.2. a 4.4.).

Pediatrická populace

U dětí existují větší inter a intra individuální odchylky ve farmakokinetických parametrech jako je clearance, distribuční objem a eliminační poločas. Plazmatická clearance u dětí je obecně větší než u dospělých nebo dětí, avšak není jisté, zda se clearance vinkristinu s věkem v průběhu dětství snižuje.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

V předklinických sledováních se vinkristin prokazoval jako teratogenní. Také ve studiích reprodukční toxicity u zvířat byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu a embryonální toxicita. Ve studiích chronické toxicity zahrnovaly nežádoucí účinky neurotoxicitu a byla zjištěna inhibice spermatogeneze, myelosuprese a gastrointestinální toxicita. V různých testech na genotoxicitu se ukázalo, že vinkristin

může potenciálně způsobovat chromosomální odchylky, aneuploidii a polyploidii. Neexistují žádné další relevantní preklinické údaje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina sírová 5% (na úpravu pH)
Roztok hydroxidu sodného 0,2 % (na úpravu pH)
Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Při absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

Lahvička před otevřením
24 měsíců

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita roztoku připraveného k injekci nebo infuzi byla prokázána na dobu 48 hodin při 2-8 °C nebo 24 hodin při 15 °C, pokud byl naředěn na koncentraci 0,01-0,1 mg/ml v 9 mg/ml (0,9%) infuzního roztoku chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) infuzního roztoku glukosy.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 2-8 °C.
Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I se zátkou z brombutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a polypropylénovým odtrhávacím krytem po 1 ml, 2 ml a 5 ml roztoku.

Velikosti balení:

1 lahvička obsahující 1 ml roztoku
1 lahvička obsahující 2 ml roztoku
1 lahvička obsahující 5 ml roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kontrola před použitím

Použit se může pouze čirý, bezbarvý roztok bez jakýchkoli částic. V případě poškozeného obalu se přípravek použít nesmí.

Zacházení a likvidace

Injekční roztoky cytotoxických léků musí připravovat odborný zaškolený personál, který má znalosti o použití těchto léků za podmínek zaručujících ochranu životního prostředí a zvláště ochranu pracovníků, kteří s nimi zacházejí. S přípravkem Vincristine Teva nesmějí manipulovat těhotné ženy.

Je nutno zabránit jakémukoliv kontaktu s tekutinou. Roztoky se připravují na zvláštním pracovišti, kde je zakázáno kouřit, jíst a pít. Během přípravy musí být uplatněn přísně aseptický pracovní postup; jako ochranné pomůcky se musí použít rukavice, obličejová rouška, ochranné brýle a ochranný oděv. Doporučuje se použití digestoře LAF s vertikálním prouděním. Při podávání by se měly navléct rukavice. Při manipulaci s odpadem je nutno zohlednit charakter této látky.

Pokud se přece jen roztok dostane do kontaktu s pokožkou, sliznicemi nebo očima, je nutné okamžitě spláchnout nebo vypláchnout dostatečným množstvím vody.

Je třeba předcházet extravazaci. Pokud k ní přece jen dojde, je nutno injekci okamžitě přerušit a potenciální zbývající dávka by se měla injekčně podat do jiné žíly. Lokální injekce hyaluronidázy v množství 250 ME/ml (1 mg podkožně v okolí léze) a aplikace mírného tepla v místě, na němž k úniku do okolních tkání došlo, může napomoci disperzi přípravku a snížení potíží i potenciální celulitidy na minimum. Na oddělení, kde se přípravek Vincristine Teva podává, by měl být k dispozici nemocniční extravazační set pro cytostatika.

Opatrnost je nutná i při manipulaci s exkrekty a zvratky.

S poškozenými obaly se musí zacházet se stejnou opatrností a manipuluje se s nimi jako s kontaminovaným odpadem. Kontaminovaný odpad se likviduje spálením v pevných a řádně označených obalech.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1C, Praha, 150 00, Česká Republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/089/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 2. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 10. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 11. 2022