

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oncovin 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinkristinsulfat 1 mg/ml

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml innehåller: 1,3 mg metylparahydroxibensoat (E 218) och 0,2 mg propylparahydroxibensoat (E 216).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Oncovin är en klar, färglös lösning.

Injektionsvätskan har pH 3,5 - 5,5.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

I kombination med andra cytostatika vid behandling av leukemi, malignt lymfom och småcellig lungcancer.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Oncovin bör ske av läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

#### Dosering

##### *Pediatrisk population:*

2 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta 1 gång per vecka.

##### *Vuxna:*

1,4 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta 1 gång per vecka.

##### *Vid nedsatt leverfunktion:*

Dosen bör reduceras med 50 % till patienter med serumbilirubinvärde över 51 mikromol/l.

Doser över 2 mg undviks vanligen för att begränsa den kumulativa neurotoxiciteten vid behandlingen.

### Behandlingskontroll

Profylaktiska åtgärder bör vidtas för att motverka förstoppning. För att undvika urinsyranefropati är det viktigt att följa serumnivån av urinsyra, vätskebalans samt att upprätthålla urinutsöndringen på adekvat nivå. I vissa fall kan det vara tillrådligt att administrera alkali för att öka uraternas löslighet i urin.

### Administreringssätt

*Oncovin får ej ges intratekalt. Intratekal administrering är ofta fatal.*

Oncovin administreras intravenöst via flervägs Kran under pågående infusion eller som direkt intravenös injektion. Injektionen bör ta ungefär 1 minut.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Charcot-Marie-Tooths sjukdom.
- Vinkristin skall ej ges till patienter som strålbehandlas över ett fält omfattande levern.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Leverinsufficiens. Neuromuskulär sjukdom eller behandling med andra neurotoxiska läkemedel. Risk för akut bronkospasm och/eller andnöd föreligger speciellt när vincaalkaloider ges i kombination med mitomycin. Dessa reaktioner kan antingen uppträda direkt efter injektionen eller efter flera timmar och har även rapporterats då vincaalkaloider givits upp till 2 veckor efter sista dosen av mitomycin. Symtomen är vanligtvis övergående men kan i enstaka fall kvarstå och kräva behandling. Oncovin får ej återinsättas. Stor försiktighet skall också iakttagas då vincaalkaloiderna kombineras med andra ototoxiska läkemedel t.ex. cisplatin och karboplatin.

### Interaktion med azolantimykotika

Samtidig administrering av azolantimykotika (azolinnehållande läkemedel mot svamp) och vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, däribland krampanfall, perifer neuropati, tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH) och paralytisk ileus. Till patienter som tar vinkristin bör azolantimykotika endast ges om det inte finns några alternativa behandlingar mot svamp (se avsnitt 4.5).

*Observera, att intratekal administrering av Oncovin vanligen är fatal:*

Efter oavsiktlig, intratekal administrering är akut, neurokirurgisk intervention nödvändig för att förebygga progredierande förlamning ledande till död. Hos ett mycket begränsat antal patienter har livshotande paralyser med efterföljande död undvikits, dock med uttalad neurologisk sequele och med begränsad symtomregress i efterförloppet. Baserat på publicerat material om handläggningen av dessa svåra fall, där vid en administrering av Oncovin av misstag via en intratekal infart, bör följande behandling initieras omedelbart efter feladministreringen. I de fall som rapporterats har Ringer-laktat lösning använts vid spinalspolningen enligt nedan, här är den dock ersatt med steril 0,9 % natriumkloridlösning.

1. Avlägsna via lumbalpunktion så mycket cereobrospinalvätska som ur säkerhetssynpunkt är möjligt.
2. Inför en epiduralkateter i subaraknoidalrummet via en intervertebral infart superiort om den initiala lumbala infarten. Spola spinalkaviteten med steril 0,9 % natriumkloridlösning.
3. Beställ färskt frusen plasma och tillsätt 25 ml till varje 1000 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning.
4. Låt en neurokirurg införa ett intraventrikulärt drän alternativt en kateter. Fortsätt med spinalspolning med vätskedränage via den lumbala utfarten och till ett slutet dränagesystem.

Steril 0,9 % natriumkloridlösning ges som kontinuerlig infusion med 150 ml/tim eller med 75 ml/tim när färskt frusen plasma har tillsatts. Infusionshastigheten skall justeras så att en proteinnivå av 150 mg/dl bibehålls i spinalvätskan.

Följande åtgärder har också beskrivits som tillägg utöver det ovan beskrivna men tillägget kan dock ej bedömas som essentiellt då substanserna betydelse för att reducera neurotoxiciteten ej är fastställd.

- Glutaminsyra har administrerats intravenöst 10 g över 24 timmar, följt av 500 mg per oralt 3 gånger dagligen under 1 månad.
- Folinasyra har administrerats intravenöst som en 100 mg bolusdos och därefter infunderats med en hastighet av 25 mg/tim under 24 timmar, följt av en 25 mg bolusdos var 6:e timme under 1 vecka.
- Pyridoxin har administrerats intravenöst 50 mg över 30 minuter var 8:e timme.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller parahydroxibensoater som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, dvs. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av vincaalkaloiderna medieras via cytokrom P450 CYP 3A isoenzymer. Samtidig tillförsel av andra läkemedel som hämmar dessa isoenzymer, t.ex. itraconazol eller ketokonazol, kan orsaka allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dessa.

I kombination med mitomycin, andra neurotoxiska eller ototoxiska läkemedel kan allvarliga biverkningar uppkomma, se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

Samtidig administrering av azolantimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, posakonazol, isavuconazol och flukonazol) och vinkristin kan öka koncentrationen av vinkristin i plasma, vilket kan leda till en tidig debut och/eller ökad svårighetsgrad av neurotoxicitet och andra biverkningar (se avsnitt 4.4). Azolantimykotika bör därför ges med försiktighet till patienter som tar vinkristin och bör endast användas när det inte finns några alternativa behandlingar mot svamp tillgängliga eller när de potentiella fördelarna med kombinationen uppväger riskerna. Vid samtidig användning ska patienterna övervakas noga med avseende på biverkningar.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet:

Vinkristin misstänks orsaka allvarliga fosterskador under graviditet (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Under graviditet skall vinkristin ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för fostret.

### Amning:

Uppgift saknas om vinkristin passerar över i modersmjölk.

### Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling med vinkristin.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oncovin kan speciellt i början av behandlingen och vid ökning av dosen på grund av biverkningar påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner i mindre eller måttlig grad.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen hos Oncovin synes vara beroende av doseringen och den totala kumulativa dosen. Neurotoxicitet är vanligen den dosbegränsande faktorn.

Biverkningarna är ordnade under rubriker efter frekvens, med de mest frekventa först, enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                  |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Leukopeni, trombocytopeni.                                                                                                                                                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Immunsystemet</b>                            |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mindre vanliga:</i>                          | Anafylaktoid reaktion.                                                                                                                                                                        |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Endokrina systemet</b>                       |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Sällsynta:</i>                               | SIADH (förhöjd ADH-sekretion).                                                                                                                                                                |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                 |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Mindre vanliga:</i>                          | Anorexi.                                                                                                                                                                                      |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Bortfall av djupa senreflexer, domningar och parastesier i fingrar och tår, ataxi, påverkan på kraniala motoriska nerver, droppfot, motorisk och sensorisk neuropati, pares, koma (hos barn). |
| <i>Mindre vanliga:</i>                          | Konvulsioner, (särskilt hos barn).                                                                                                                                                            |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ögon</b>                                     |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Okulär pares.                                                                                                                                                                                 |
| <i>Sällsynta:</i>                               | Övergående kortikal blindhet och optisk atrofi med blindhet.                                                                                                                                  |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Öron och balansorgan</b>                     |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Sällsynta:</i>                               | Partiell eller total dövhet.                                                                                                                                                                  |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Blodkärl</b>                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Hypertension, hypotension,                                                                                                                                                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Halsont.                                                                                                                                                                                      |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Förstopning, paralytisk ileus, buksmärtor, koprostas, stämbandsparalys.                                                                                                                       |
| <i>Mindre vanliga:</i>                          | Illamående, kräkningar, stomatit, diarré.                                                                                                                                                     |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                  |                                                                                                                                                                                               |
| <i>Vanliga:</i>                                 | Alopeci.                                                                                                                                                                                      |
| <i>Sällsynta:</i>                               | Utslag, cellulit.                                                                                                                                                                             |
|                                                 |                                                                                                                                                                                               |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>    |                                                                                                                                                                                               |

|                                                                    |                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>Vanliga:</i>                                                    | Bensmärtor, käksmärtor.                 |
|                                                                    |                                         |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                                         |
| <i>Mindre vanliga:</i>                                             | Blåsatoni, dysuri.                      |
|                                                                    |                                         |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                         |
| <i>Vanliga</i>                                                     | Lokala reaktioner på injektionsstället. |
| <i>Mindre vanliga:</i>                                             | Feber, huvudvärk.                       |

Bronkospasm och dyspné har rapporterats vid samtidig administrering av mitomycin. Vid utsättande av terapin försvinner biverkningarna i allmänhet efter några veckor till flera månader. Bortfall av djupa senreflexer kan emellertid kvarstå. De flesta patienter har kvarstående mindre neurologiska symtom som kuddkänsla och krypningar i fingrar och tår i flera månader efter utsatt terapi. Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter behandlade med Oncovin i kombination med andra kemoterapeutika när terapin insatts efter strålning över mediastinum. Orsakssambandet är ej fastställt. Azoospermi och amenorré kan inträffa hos postpubertala patienter som behandlats med flera cytostatika samtidigt.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Biverkningar av vinkristin är dosrelaterade. Dödsfall har inträffat efter administrering av doser tio gånger högre än rekommenderade till barn under 13 år. Vuxna kan förväntas få allvarliga biverkningar vid engångsdosering av 3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta eller mer.

Vid överdosering bör stödjande behandling ges för att förhindra biverkningar på grund av olämplig utsöndring av vasopressin.

Detta kan göras genom att begränsa vätskeintaget och behandla med diuretika som påverkar Henleys slynga och distala njurtubuli. Andra åtgärder kan vara behandling med antikonvulsivt medel, lavemang eller laxermedel, övervakning av kardiovaskulära systemet och betämning av blodkroppar för att vid behov ge blodtransfusion. Folinsyra har i enstaka fall visats vara effektiv vid överdosering med vinkristin. 100 mg folinsyra skall ges intravenöst var 3:e timme under ett dygn och därefter var 6:e timme under minst två dygn. Hemodialys är ej användbart vid överdosering eftersom vinkristin utsöndras via gallan och endast mycket små mängder återfinns i dialysat.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatikum, ATC-kod: L01CA02

Vinkristin är en alkaloid som har erhållits från *Catharanthus roseus* G. Don (*Vinca rosea* Linn.). Vinkristin är vävnadsretande. Vinkristins verkningsmekanism är ej fullt klarlagd. Vinkristin är

cykelspecifikt och hämmar celldelningen i metafasen. Korsresistens som dock ej är fullständig, kan förekomma mellan vinkristin, vindesin och vinblastin.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter intravenös injektion av Oncovin sjunker serumkoncentrationen trifasiskt. Den första eliminationsfasens halveringstid är 5 minuter, den andra är 2,3 timmar och den slutliga är 85 timmar. Den slutliga elimineringsfasens halveringstid varierar mellan 19 och 155 timmar. Mindre än 10 % av given dos återfinns i plasma 15-30 minuter efter injektion. Utsöndringen sker sannolikt huvudsakligen i galla. Cirka 80 % av given dos utsöndras i feces och ca 10 % återfinns i urin. Oncovin passerar inte blod-hjärnbarriären och är därför terapeutiskt inadekvat vid diagnosticerad leukemi i CNS.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

*In vivo*- och *in vitro*-tester har ej på ett konklusivt sätt visat mutagen effekt av vinkristinsulfat. I begränsade studier observerades inga tecken på carcinogenicitet efter intraperitoneal administrering av vinkristin till råttor och mus. Reproduktionstoxikologiska studier tyder på att vinkristin påverkar såväl spermatogenes som oogenes och är teratogent och embryotoxiskt i flera djurslag.

# **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*1 ml innehåller:* Mannitol 100 mg, metylparahydroxibensoat (E 218) 1,3 mg, propylparahydroxibensoat (E 216) 0,2 mg och vatten för injektionsvätskor till 1 ml. Ättiksyra och natriumacetat trihydrat kan ha tillsatts för att justera surhetsgraden.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Oncovin får ej blandas med andra läkemedel och skall ej spädas med injektionsvätskor som ändrar pH.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

*Efter första öppnande:*

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande är dokumenterad i 14 dagar vid 2°C-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten maximalt förvaras i 14 dagar vid 2°C-8°C. Andra förvaringstider och förvaringsvillkor är användarens ansvar.

*Hållbarhet efter beredning*

Kemisk och fysikalisk stabilitet av vinkristinsulfat i infusionspåse, efter spädning till en koncentration mellan 0,1 mg/ml och 0,01 mg/ml i en 5 % glukoslösning eller en 0,9 % natriumkloridlösning är 3 dagar vid 2°C-8°C eller vid högst 25°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda infusionslösningen användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C, om inte beredningen är utförd under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).  
Efter öppnande: se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av glas som innehåller 1 ml eller 2 ml Oncovin.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid behov kan injektionsvätskan spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller med glukoslösning 50 mg/ml (5 %) till koncentrationer mellan 0,01 mg/ml och 1 mg/ml. Oncovin är endast avsett för intravenös injektion. Intratekal administrering leder vanligen till döden. Lämpligt är, att förse ev. förfyllda sprutor med texten "Får endast ges i v. Intratekal injektion leder till döden". Om läckage till intilliggande vävnader sker, ger detta upphov till kraftig irritation och administrering bör avbrytas omedelbart. Eventuell kvarstående mängd bör ges i annan ven. Lokal värme fördelar den feladministrerade dosen och brukar minska obehaget. Kontamination i ögonen vid administrering av Oncovin bör undvikas. Om patient eller vårdare av misstag får ett stänk av preparatet i ögonen, bör omedelbar grundlig ögontvätt med vatten företagas. Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter 1984:8 "Cytostatika".

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Nordic ApS  
Marielundvej 46 A  
2730 Herlev  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9926

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1983-03-11  
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-07-01

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-09-18