

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vincristine Pfizer 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller vinkristinsulfat 1 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, 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

Dosering

Behandling med Vincristine Pfizer bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Extrem försiktighet måste iaktas vid beräkning och administrering av vinkristinsulfatdosen eftersom överdosering kan ha mycket allvarliga konsekvenser, inklusive dödlig utgång (se avsnitt 4.9).

Barn: 2 mg/m² kroppsytan en gång per vecka. För barn som väger 10 kg eller mindre ska startdosen vara 0,05 mg/kg, administrerad en gång per vecka.

Vuxna: 1,4 mg/m² kroppsytan en gång per vecka.

Totala doser över 2 mg/m² kroppsytan undviks vanligen för att begränsa den kumulativa neurotoxiciteten vid behandlingen.

Doseringen måste alltid individanpassas på grund av den snäva marginalen mellan terapeutisk och toxisk nivå, samt individuella behandlingssvar.

Användning vid nedsatt leverfunktion:

En 50 % reduktion av vinkristinsulfatdosen rekommenderas för patienter vars serumnivå av direkt bilirubin är över 3 mg/100 ml (51 µM/l) (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Endast för intravenös (i.v.) behandling. Kan vara dödligt vid intratekal administrering (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Den beräknade dosen av vinkristinsulfatlösning ska ENDAST administreras via en ven som antingen en intravenös injektion (i.v. bolus) eller infusion (i.v.) enligt behandlingsprotokollet och under konstant övervakning beträffande tecken på extravasering.

Intravenös bolusinjektion

Direktinjektion i venen (i.v. bolus) kan genomföras med en varaktighet på ungefär en minut.

Intravenös infusion

Den utspädda vinkristinsulfatlösningen kan infunderas via en flexibel plastbehållare (t.ex. en infusionspåse) antingen direkt i en intravenös kateter/nål eller i en pågående intravenös infusion med koksaltlösning eller glukoslösning, beroende på vad som är lämpligast för patienten (se avsnitt 6.2). Det rekommenderas att lösningen administreras under 5 till 10 minuter efter spädning i en infusionspåse på 50 ml (50 ml natriumklorid eller annan kompatibel spädningsvätska). Efter administrering måste venen spolas noggrant. Försiktighet ska iakttas för att undvika extravasering då det kan orsaka lokal ulceration.

För att minska risken för dödliga medicineringsfel på grund av felaktig administreringsväg rekommenderas att vinkristinsulfat späds i en flexibel plastbehållare och tydligt märks ”ENDAST FÖR INTRAVENÖS ANVÄNDNING. DÖDLIGT OM DET GES PÅ ANNAT SÄTT” (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Behandlingskontroll

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

4.3 Kontraindikationer

- Intratekal administrering.
- Charcot-Marie-Tooths sjukdom.
- Överkänslighet mot vinkristin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Vinkristin ska ej ges till patienter som strålbehandlas över ett fält omfattande levern.
- Amning, se avsnitt 4.6.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta preparat är endast för intravenös användning. Vincristine Pfizer ska enbart administreras av personal med erfarenhet av vinkristinbehandling.

Vinkristinsulfat ska inte ges som intratekal, intramuskulär eller subkutan injektion.

Observera att intratekal administrering av vinkristin vanligen är dödlig.

Sprutor som innehåller detta läkemedel bör märkas med ENDAST FÖR INTRAVENÖS ANVÄNDNING. DÖDLIGT OM DET GES PÅ ANNAT SÄTT (se avsnitt 4.2 och 4.3).

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 paralyt 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 en administrering av vinkristin 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 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning.

1. Avlägsna via lumbalpunktion så mycket cerebrospinalvätska som ur säkerhetssynpunkt är möjligt.
2. Inför en epiduralkateter i subarahnoidalrummet 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.
5. Infusionshastigheten ska 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 mg 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.

Interaktion med azolantimykotika

Samtidig administrering av azolantimykotika (azolinnehållande läkemedel mot svamp) med vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, däribland krampanfäll, perifer neuropati, 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).

Nedsatt leverfunktion

Patienter vars leversjukdom är tillräckligt svår för att minska gallutsöndringen kan uppleva ökad svårighetsgrad av biverkningar.

Luftvägar

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. Vinkristin får ej återinsättas. Stor försiktighet ska också iakttas då vincaalkaloiderna kombineras med andra ototoxiska läkemedel t ex cisplatin och karboplatin.

Lokal reaktion

Vinkristinsulfat är frätande och kan orsaka allvarlig lokal reaktion eller extravasering. Lokal injektion av hyaluronidas och applicering av måttlig värme på området för läckage bidrar att dispergera läkemedlet och tros minimera obehag och risken för cellulit.

Hematologi

Leukopeni är mindre vanlig efter behandling med vinkristin än vad som är fallet med andra onkolytiska medel. Det är vanligtvis neuromuskulär toxicitet än benmärgstoxicitet- som begränsar doseringen. På grund av risken för leukopeni bör emellertid både läkare och patient vara uppmärksamma på tecken på komplicerande infektioner. Om patienten har leukopeni eller en komplicerande infektion ska det noggrant övervägas om behandlingen med nästa dos av vinkristinsulfat ska ges.

Uratnefropati

Akut urinsyrenefropati, vilket kan inträffa efter administrering av onkolytiska medel, har också rapporterats med vinkristinsulfat.

Neurologi

Särskild uppmärksamhet ska ägnas dosering och neurologiska biverkningar om vinkristinsulfat administreras till patienter med tidigare konstaterad neuromuskulär sjukdom och när andra potentiellt neurotoxiska läkemedel används.

Då vinkristinsulfat penetrerar blod-hjärnbarriären dåligt kan ytterligare läkemedel behövas vid leukemi i centrala nervsystemet.

Den neurotoxiska effekten av vinkristinsulfat kan vara additiv med andra neurotoxiska läkemedel eller öka genom ryggmärgsstrålning och neurologisk sjukdom. Äldre patienter kan vara mer känsliga för de neurotoxiska effekterna av vinkristinsulfat.

Mutagenitet

Varken in vivo eller in vitro laboratorietester har kunnat bevisa att denna produkt är mutagen. Fertilitet efter behandling med enbart vinkristin vid malign sjukdom har inte studerats hos människa. Kliniska studier på både manliga och kvinnliga patienter som fick kombinationskemoterapi som inkluderade vinkristin visar att azoospermi och amenorré kan inträffa hos post-pubertala patienter. Återhämtningen inträffade flera månader efter avslutad kemoterapi hos en del, men inte alla patienter. När samma behandling ges till prepubertala patienter, är det mycket mindre sannolikt att det orsakar permanent azoospermi och amenorré.

Sekundära maligniteter

Patienter som fick vinkristinkemoterapi i kombination med cytostatika som är kända för att vara cancerframkallande har utvecklat sekundära maligniteter. Den bidragande rollen av vinkristin i detta har inte fastställts. Inga tecken på karcinogenicitet noterades efter intraperitoneal administrering till råttor och möss, även om denna studie var begränsad.

Sår på hornhinnan

Försiktighet bör iaktas för att undvika oavsiktlig kontaminering av ögonen eftersom vinkristinsulfat är mycket irriterande och kan orsaka sår på hornhinnan. Ögat ska tvättas omedelbart och noggrant.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av vinkaalkaloiderna medieras via cytokrom P450 CYP 3A isoenzymer. Samtidig tillförsel av andra läkemedel som hämmar dessa isoenzymer, (t.ex. ketokonazol, HIV-proteas-hämmare, klaritromycin, telitromycin) kan orsaka ökade plasmakoncentrationer av vinkristin och därmed allvarligare biverkningar och snabbare uppträdande av dessa. Dessa ska ges med 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.

Starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, Johannesört) förväntas istället minska plasmanivåerna av vinkristin, med risk för minskad effekt och ska ges med försiktighet.

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

Allvarlig levertoxicitet inklusive veno-ocklusiv sjukdom har rapporterats hos patienter som behandlats med vinkristin och daktinomycin för njurcancer.

Allopurinol, pyridoxin och isoniazid kan öka förekomsten av cytotoxisk benmärgssuppression. Mekanismen för denna interaktion är inte fullt klarlagd.

Neurotoxiciteten av vinkristinsulfat kan vara additiv med andra läkemedel som påverkar det perifera nervsystemet.

Behandling med vinkaalkaloider har i sällsynta fall resulterat i både vestibulära och auditiva skador på den åttonde kraniala nerven. Särskild försiktighet bör iaktas när vinkristinsulfat används i kombination med andra läkemedel kända för att vara ototoxiska, såsom platinum-innehållande cancerläkemedel.

Fallrapporter har beskrivit minskade plasmanivåer av antiepiletika, t ex fenytoin, vid samtidig administrering av antineoplastisk kemoterapi, som inkluderade vinkristinsulfat. Även om vinkaalkaloiders bidragande orsak inte har fastställts, och mekanismen är oklar, kan dosjustering av fenytoin, grundat på monitorering av blodnivåerna, behöva göras när det används i kombination med vinkristin.

När vinkristinsulfat användes i kombination med L-asparaginas, bör det ges 12 till 24 timmar före administreringen av enzymet för att minimera toxicitet, eftersom administrering av L-asparaginas före vinkristinsulfat kan minska hepatisk clearance av vinkristin.

När kemoterapi ges i samband med strålbehandling omfattande levern, bör användningen av vinkristin skjutas upp tills strålbehandlingen har avslutats.

Levande virusvacciner

Samtidig användning av vinkristinsulfat med ett levande virusvaccin kan förstärka virusreplikationen och öka biverkningarna av vaccinet och/eller minska patientens antikroppssvar på vaccinet eftersom normala försvarsmekanismer kan hämmas av behandling med vinkristinsulfat. Immunisering av dessa patienter bör utföras med yttersta försiktighet och endast efter grundlig utvärdering av den hematologiska bilden och med samtycke av läkaren som utför behandlingen med vinkristinsulfat. Tiden från utsättning av läkemedlet som orsakar immunsuppression tills patientens förmåga att svara på vaccinet har återställts beror på många olika faktorer och uppskattas variera mellan 3 månader och 1 år.

Granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF)

G-CSF såsom filgrastim och pegfilgrastim ska administreras minst 24 timmar efter att patienten fått cytotoxisk kemoterapi, däribland vinkristinsulfat, på grund av förhöjd risk för myelosuppression.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor /preventivmetod för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida under behandling med vinkristin. På grund av risken för gentoxicitet, teratogenicitet och embryotoxicitet ska fertila kvinnliga patienter rådas att använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 7 månader efter den sista dosen av vinkristin.

På grund av risken för gentoxicitet ska manliga patienter med fertila kvinnliga partners rådas att använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen av vinkristin.

Graviditet

Försiktighet är nödvändig vid användning av alla onkolytiska medel under graviditet. Vinkristin misstänks orsaka allvarliga fosterskador under graviditet även om det inte finns adekvata och välkontrollerade studier (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Fertila kvinnor ska använda lämpliga preventivmetoder under behandlingen och en viss tid efteråt (se avsnittet Fertila kvinnor/preventivmetod för män och kvinnor). Under graviditet ska vinkristin ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägs mot riskerna för fostret. Om vinkristin används under graviditeten eller patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel ska hon informeras om risken för fosterskador.

Amning

Det är okänt om vinkristin utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under pågående behandling med vinkristin och i 1 månad efter den sista behandlingsdosen, eller avbryta behandlingen under amning med hänsyn tagen till läkemedlets betydelse för modern.

Fertilitet

Baserat på kliniska rapporter kan manlig och kvinnlig fertilitet påverkas (se avsnitt 4.4). Det är rekommenderat att diskutera fertilitetsbevarande åtgärder med män och kvinnor före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet antas inte påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

När dosering en gång per vecka används är biverkningar i form av granulocytopeni, neuritsmärtor och förstoppning vanligtvis kortvariga (dvs. under 7 dagar). När doseringen minskas kan dessa reaktioner minska eller försvinna. Andra biverkningar, såsom alopeci, sensorisk förlust, parestesi, svårigheter att gå, onormal gång med svag dorsalflexion där framfoten smäller i golvet ("slap gait"), bortfall av djupa senreflexer och muskelatrofi, kan kvarstå minst så länge som behandlingen pågår. Generaliserad sensomotorisk dysfunktion kan gradvis förvärras med fortsatt behandling. I de flesta fall går problemen över omkring 6 veckor efter att behandlingen avslutats, men de neuromuskulära svårigheterna kan kvarstå under längre tid för vissa patienter. Återväxt av hår kan ske medan underhållsbehandling pågår.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har observerats vid behandling med vinkristin.

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 ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				Cellulit	Sepsis, infektion, neutropen sepsis
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ^a , anemi	Leukopeni			Granulocytopeni, hemolytisk

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
					anemi, neutropeni
Immunsystemet				Allergiska reaktioner inklusive anafylaxi, rodnad och ödem. ^b	
Endokrina systemet				SIADH (förhöjd ADH-sekretion) ^c	
Metabolism och nutrition	Hyponatremi				Anorexia, dehydrering, hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet ^d	Peroneuspares ^e , parestesi	Påverkan på kraniala motoriska nerver (särskilt okulära pareser och laryngeal nervförlamning) ^f , bortfall av djupa senreflexer, ataxi, domningar och parestesier i fingrar och tår, motorisk och sensorisk neuropati, pares, stämbandsparalys	Koma ^g , konvulsioner ^g , huvudvärk		Paralys, sensorisk förlust, neuropatisk smärta, nervskada, nystagmus, balanssvårigheter, yrsel
Ögon		Okulär pares		Övergående kortikal blindhet, optisk atrofi med blindhet	
Öron och balansorgan				Vestibulära och auditiva skador på åttonde kranialnerven, partiell	Vertigo

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
				eller total dövhet ^h	
Hjärtat					Hjärtinfarkt och kranskärslssjukdom ⁱ
Blodkär		Hypotoni, hypertoni			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Halsont			Chocklunga, bronkospasm och dyspné har rapporterats vid samtidig administrering av mitomycin
Magtarmkanalen	Förstoppning ^j , buksmärtor, kräkningar, illamående	Paralytisk ileus ^k , diarré, fekalom	Stomatit		Intestinal nekros och/eller perforation, parotid smärta, munsår, sår
Lever och gallvägar					Venockluderande leversjukdom ^l
Hud och subkutan vävnad	Alopeci			Utslag ^b	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, skelettsmärtor	Käksmärtor			Muskelatrofi, smärtor i extremiteterna, ryggsmärtor
Njurar och urinvägar		Urinretention ^m	Blåsatoni, dysuri		Uratnefropati, polyuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Reaktioner vid injektionsstället	Pyrexia		Gånggrubbning, svårighet att gå
Undersökningar och provtagningar	Viktminskning				

a. Om trombocytopeni förekommer när behandlingen inleds kan den förbättras innan remission uppstår i benmärgen.

b. Rapporterat hos patienter som fått vinkristinsulfat som en del av behandling med flera cytostatika.

c. Yttrar sig som hög natriumutsöndring i urinen tillsammans med hyponatremi, njur- eller binjuresjukdom, hypotoni, dehydrering, azotemi och kliniskt ödem.

d. Ofta dosbegränsande.

e. Yttrar sig som droppfot och onormal gång där framfoten smäller i underlaget på grund av svag dorsalflexion ("slap gait").

f. Påverkar särskilt de extraokulära musklerna och larynxmusklerna.

- g. Flera fall av kramper följda av koma har rapporterats hos barn. Kramper, vanligtvis med hypertoni, har rapporterats hos några patienter som fått vinkristin.
- h. Tillfällig eller permanent.
- i. Rapporterat i samband med cytostatikakombinationer som inkluderade vinkristinsulfat som administrerats till patienter som tidigare behandlats med strålning av mediastinum. Orsakssambandet har inte fastställts.
- j. Förstoppning kan förekomma i form av fekalom i övre kolon och rektum kan vara tom vid undersökning.
- k. Paralytisk ileus kan särskilt förekomma hos små barn. Tillståndet upphör av sig självt vid tillfällig utsättning av vinkristinsulfat och med symtombehandling.
- l. Särskilt hos barn.
- m. Andra läkemedel som visats orsaka urinretention (särskilt hos äldre) ska om möjligt utsättas under de första dagarna efter administrering av vinkristinsulfat.

Profylaktiska åtgärder bör vidtas för att motverka förstoppning.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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/m² kroppsytan 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 bestämning av blodkroppar för att vid behov ge blodtransfusion.

Folinsyra har i enstaka fall visats vara effektiv vid överdosering med vinkristin. 100 mg folinsyra ska 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. Teoretiska nivåer av vinkristin i vävnad, baserat på farmakokinetiska data, beräknas vara signifikant förhöjda i minst 72 timmar. Behandling med folinsyra eliminerar inte behovet av ovan nämnd stödjande behandling.

Det finns inga publicerade kliniska data om konsekvenserna av oralt intag av vinkristin. Skulle oralt intag ske ska magen tömmas följt av oral administrering av aktivt kol och ett laxermedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika/cytotoxiska medel, mitoshämmare

ATC-kod: L01CA02

Verkningsmekanism

Vinkristin är en alkaloid som har erhållits från *Vinca rosea* Linn. Vinkristins verkningsmekanism är ej fullt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Vinkristin är cykelspecifikt och hämmar celldelningen i metafasen. Korsresistens kan förekomma mellan vinkristin, vindesin och vinblastin, men denna är ej fullständig.

Klinisk effekt och säkerhet

Vinkristin är vävnadsretande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös injektion av vinkristin sjunker serumkoncentrationen trifasiskt.

Metabolism

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.

Eliminering

Utsöndringen sker sannolikt huvudsakligen i galla. Cirka 80 % av given dos utsöndras i feces och ca 10 % återfinns i urin. Vinkristin 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.

Som en klassisk bindare till tubulin är vinkristins primära verkningsmekanism aneugenicitet, men vid högre doser och över längre doseringsintervaller kan uttrycket av klastogenicitet inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska innehåller:

Mannitol

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Vincristine Pfizer får ej blandas med andra läkemedel och ska ej spädas med injektionsvätskor som ändrar pH.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnande

Bruten förpackning är hållbar 12 timmar vid högst 25 °C eller 24 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C).

Hållbarhet efter spädning

Förvaring i skydd från ljus

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i upp till 24 timmar vid 2 °C–8 °C samt vid 25 °C när vinkristinsulfatlösningen späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) i infusionspåsar som förvaras *skyddade* från ljus.

Förvaring i normala ljusförhållanden

Om lösningen förvaras i *normala* ljusförhållanden vid 25 °C är den spädda produkten hållbar i 8 timmar vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och i 4 timmar vid spädning med glukos 50 mg/ml (5 %).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är tillämpad förvaringstid och förvaring innan administrering användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida spädningen inte har skett i en kontrollerad och validerad aseptisk miljö.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas 5x1 ml och 5x2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas även till Arbetsmiljöverkets gällande föreskrifter om cytostatika. Vinkristin bör endast användas vid kliniker med speciella kunskaper och resurser för cytostatikabehandling.

Beredning

Beredning av lösning bör ske i dragskåp eller så kallad skyddsbox. Personal som bereder lösning bör bära skyddsrock, skyddshandskar, skyddsglasögon och munskydd.

Spill: Överbliven eller utspild lösning och kontaminerade artiklar ska behandlas som riskavfall. Använd skyddsdräkt vid upptorkning av utspild lösning. Kontaminerad yta sköljs upprepade gånger med vatten. Använt material och lösningen förstörs genom bränning.

Hudkontakt: Om vinkristin kommer i kontakt med hud ska den kontaminerade ytan snarast sköljas rikligt med vatten. Läkareundersökning av utsatt område bör ske snarast.

Ögonkontakt: Om vinkristin kommer i kontakt med ögonen, ska dessa omedelbart sköljas rikligt med vatten. Ögonen bör snarast undersökas av ögonläkare.

Vid behov kan injektionsvätskan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 %) till koncentrationer mellan 0,01 mg/ml och 1 mg/ml.

Administreringssätt

Vinkristin är ENDAST avsett för intravenös användning. Läkemedlet får endast administreras i en ven eller en slang till en pågående intravenös infusion. Var uppmärksam på lösningens innehåll (se avsnitt 4.2 och 4.5). Kan vara dödligt vid intratekal administrering. Lämpligt är, att förse eventuella

förfyllda sprutor med texten "ENDAST FÖR INTRAVENÖS ANVÄNDNING. DÖDLIGT OM DET GES PÅ ANNAT SÄTT".

Vid infusion ska vinkristinsulfat infunderas under 5 till 10 minuter (se avsnitt 4.2).

Det är mycket viktigt att kontrollera att sprutan injiceras korrekt i venen innan injektion påbörjas. Om läckage till intilliggande vävnader sker, ger detta upphov till kraftig irritation och administreringen bör avbrytas omedelbart. Eventuell kvarstående mängd bör ges i en annan ven. Lokal värme fördelar den feladministrerade dosen och brukar minska obehaget.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11028

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1989-10-27
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-10-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-25