

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vincristine Pfizer 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinkristinsulfat 1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt leukemi. I kombinasjon med andre cytostatika ved Hodgkins sykdom, lymfosarkom, reticuluncellesarkom, rhabdomyosarkom, neuroblastom og Wilms tumor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk. Intratekal administrering vil som oftest føre til at pasienten dør (se pkt. 4.3 og 4.4). Skal administreres av personer med erfaring i bruk av vinkristinsulfat.

Dosering

Absolutt nøyaktighet må utvises ved beregning av dosen og administrering av denne. Overdosering kan få meget alvorlige eller dødelige konsekvenser. Skal gis intravenøst med ukentlige intervaller. Vanlig dose ved akutt leukemi:

Barn: 2 mg/m² kroppsoverflate. **Voksne:** 1,4 mg/m² kroppsoverflate.

Det er ingen grunn til å overskride den dose som gir terapeutisk effekt. Injeksjonsvæsken er ferdig til bruk. Hver ml injeksjonsvæske kan eventuelt fortynnes ytterligere med steril fysiologisk NaCl-oppløsning opp til 100 ml og er da holdbar 1 døgn i kjøleskap.

Administrasjonsmåte

Advarsel. Kun til intravenøs bruk. Intratekal administrering er dødelig.

Den beregnede dosen med vinkristinsulfatoppløsning skal KUN administreres i en vene, enten ved intravenøs støtdose eller intravenøs infusjon i henhold til behandlingsprotokollen og under konstant overvåking for tegn på ekstravasasjon.

Injeksjon – intravenøs støtdose

Direkte injeksjon i venen (intravenøs støtdose) eller inn i et intravenøst kateter / en intravenøs kanyler kan gjennomføres på omtrent ett minutt.

Intravenøs infusjon

Fortynnet vinkristinsulfat, injeksjonsvæske kan infunderes via en fleksibel plastbeholder (f.eks. en infusjonspose) eller inn i en pågående infusjon av normal salt- eller glukoseoppløsning, etter hva som er mest hensiktsmessig for pasienten (se pkt. 6.2). Det anbefales å administrere oppløsningen over 5 til 10 minutter etter fortynning i en infusjonspose på 50 ml (50 ml natriumklorid eller annet kompatibelt

fortynningsmiddel). Etter administrering må venen skylles grundig. Det bør tas grep for å unngå ekstravasasjon, da dette kan forårsake lokal sårdannelse.

For å minimere risikoen for dødsfall som skyldes feil administrasjonsvei anbefales det sterkt at vinkristinsulfat fortynnes i en fleksibel plastbeholder i stedet for i en sprøyte. Miniposen skal være tydelig merket «KUN TIL INTRAVENØS BRUK – DØDELIG HVIS GITT PÅ ANDRE MÅTER» (se pkt. 4.3 og 4.4). Sprøyter som inneholder vinkristinsulfat skal merkes med «KUN TIL INTRAVENØS BRUK – DØDELIG HVIS GITT PÅ ANDRE MÅTER».

Det er svært viktig å forsikre seg om at kateteret/kanylen er korrekt plassert i venen før noe av oppløsningen administreres. Ved hevelse eller ekstravasasjon må administrering avbrytes øyeblikkelig, og det som eventuelt er igjen av dosen, skal gis gjennom en annen vene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til intravenøs bruk. Vinkristinsulfat skal ikke gis intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Det er svært viktig at de angitte forsiktighetsregler studeres nøye før preparatet brukes.

Intratekal administrering av vinkristinsulfat er dødelig (se pkt. 4.2). Dersom vinkristinsulfat administreres intratekalt ved en feiltakelse er umiddelbar nevrokirurgisk intervensjon nødvendig for å hindre tiltagende paralyse og påfølgende død. Hos et lite antall pasienter er livstruende paralyse og påfølgende død forhindret, men medførte nevrologiske skader med begrenset restitusjon. Basert på publisert litteratur om tilfeller med overlevelse, skal følgende medisinsk nødhjelp igangsettes umiddelbart hvis vinkristinsulfat er gitt intratekalt ved et uhell.

1. Fjern så mye cerebrospinalvæske som sikkerhetsmessig forsvarlig ved lumbal aksess.
2. Sett et epiduralt kateter inn i subarahnoidalrommet via mellomgulvet i ryggvirvlene over initial lumbal aksess. Flush med Ringer Laktat oppløsning. Plasma bestilles, og 25 ml plasma tilsettes hver liter Ringer Laktat.
3. En nevrokirurg setter et intraventrikulært dren eller kateter. Fortsett flushing av cerebrospinalvæske. Væsken fjernes ved lumbal aksess forbundet med et lukket dreneringssystem. Ringer Laktat oppløsning skal gis ved kontinuerlig infusjon med 150 ml/time, eller med en hastighet på 75 ml/time når plasma er tilsatt.

Infusjonshastigheten justeres slik at proteinnivået i spinalvæsken er på 150 mg/dl.

Følgende prosedyre er også anvendt, men trenger ikke være nødvendig:

10 gram glutaminsyre gis intravenøst over 24 timer, etterfulgt av 500 mg 3 ganger daglig oralt i en måned. Folinsyre gis intravenøst som 100 mg bolus, deretter som infusjon med 25 mg/time i 24 timer. Deretter gis bolusdoser med 25 mg hver 6. time i en uke. Pyridoksin gis med en dose på 50 mg hver 8. time ved intravenøs infusjon over 30 minutter.

Glutaminsyre, folinsyre og pyridoksins roller i redusering av nevrotoksisitet er uklare.

Vinkristinsulfat bør ikke gis gjennom vener som passerer leveren til pasienter som får stråleterapi.

Pasienter med demyelinierende form av Charcot-Marie-Tooth syndrom bør ikke gis vinkristinsulfat.

Spesielt stor oppmerksomhet kreves med hensyn til dosering og nevrologiske bivirkninger når preparatet gis til pasienter med pre-eksisterende nevro-muskulær sykdom, og når andre potensielt nevrotoksiske substanser brukes samtidig.

En total blodcelletelling bør foretas før hver dosering av vinkristinsulfat. Hvis pasienten har leukopeni eller en kompliserende infeksjon, skal fortsatt administrering nøye vurderes.

Akutt urinsyrenefropati, som kan oppstå som følge av cytostatika, er også rapportert i forbindelse med vinkristinsulfat (se pkt 4.8).

Ved diagnosen leukemi i sentralnervesystemet kan det bli nødvendig med annen kjemoterapi i tillegg, siden vinkristinsulfat ikke synes å passere blod-hjernebarrieren i tilstrekkelig grad.

Akutt lungesvikt (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) og alvorlig bronkospasme er rapportert ved bruk av vinkristinsulfat. Disse reaksjonene har vanligvis oppstått når vinkristinsulfat er gitt i kombinasjon med mitomycin-C. Reaksjonen kan komme innen minutter eller timer etter administrering og kan finne sted opp til 2 uker etter en dose med mitomycin-C. Vinkristinsulfat skal ikke administreres på nytt (se pkt. 4.5 og 4.8).

Forsiktighet må utvises for å unngå kontaminasjon av øyne med vinkristinsulfat. Irritasjon og/eller korneal sår dannelse kan oppstå. Øyet skal vaskes umiddelbart og grundig med vann eller saltvann.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mitomycin-C

Akutte pustevansker og alvorlig bronkospasme er rapportert ved bruk av vinkristinsulfat. Disse reaksjonene har vanligvis oppstått når vinkristinsulfat er gitt i kombinasjon med mitomycin-C. Reaksjonen kan komme innen minutter eller timer etter administrering og kan finne sted opp til 2 uker etter en dose med mitomycin-C. Vinkristinsulfat skal ikke administreres på nytt.

Ototoksiske medikamenter

Spesiell aktsomhet må utvises når vinkristinsulfat brukes i kombinasjon med andre ototoksiske medikamenter som platinaholdige onkolytika.

Fenytoin

Samtidig administrering av fenytoin og antineoplastisk kjemoterapi har resultert i økte krampeanfall. Dosejustering av fenytoin kan være nødvendig når det brukes i kombinasjon med vinkristinsulfat.

Cytokrom P 450 (CYP 3A4-hemmere/indusere)

Forsiktighet må utvises hos pasienter som samtidig bruker medikamenter som hemmer/induserer cytokrom P 450-systemet i leveren, særlig undergruppen CYP 3A4, eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Samtidig administrering av vinkristinsulfat med itraconazol eller flukonazol (kjente metabolismeinhibitorer (CYP 3A4-hemmere)) er rapportert å forårsake en tidligere inntreden av og/eller økt alvorlighetsgrad av nevromuskulære bivirkninger. Denne interaksjonen antas å være relatert til hemming av metabolismen av vinkristinsulfat.

Johannesurt er en induser av CYP3A4 og bør gis med forsiktighet.

L-asparaginase

Når vinkristinsulfat brukes i kombinasjon med L-asparaginase, skal det gis 12 til 24 timer før administrering av enzymet for å minimalisere toksisiteten, ettersom administrering av L-asparaginase kan redusere hepatisk clearance av vinkristinsulfat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør rådes til å unngå å bli gravid under behandling med vinkristinsulfat. På grunn av risikoen for gentoksisitet, teratogenisitet og embryotoksisitet anbefales fertile kvinnelige pasienter å bruke svært effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 7 måneder etter siste dose av vinkristinsulfat.

På grunn av risikoen for gentoksisitet anbefales mannlige pasienter med kvinnelige fertile partnere å bruke svært effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter siste dose av vinkristinsulfat.

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyreforsøk viser reproduksjonstoksiske effekter (misdannelser, embryo/føtotoksisitet) som indikerer en mulig risiko for humane fostre. Vinkristinsulfat skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Hvor mye vinkristinsulfat som går over i morsmelk er ikke kjent. Det er mulig at barn som ammes kan skades. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger av vinkristinsulfat hos spedbarn som ammes, bør mor rådes til ikke å amme under behandling med vinkristinsulfat og i 1 måned etter siste dose eller til å seponere behandlingen mens ammingen pågår, tatt i betraktning hvor viktig legemidlet er for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Pasienten skal orienteres om muligheten for utvikling av bivirkninger og betydningen av en hurtig rapportering av disse før behandlingen. Bivirkningene er som regel reversible og doserelaterte. Den vanligste bivirkningen er håravfall, som opptrer hos 20 - 70 % av pasientene. De mest problematiske bivirkningene er nevromuskulære manifestasjoner.

Bivirkningene i tabellen nedenfor er klassifisert etter organklasser og følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni kan forekomme, men liten påvirkning på blodplater og røde blodlegemer		
Forstyrrelser i immunsystemet				
Endokrine sykdommer			Syndromet som følger inadekvat sekresjon av ADH er beskrevet i tilslutning til behandlingen med vinkristinsulfat. Syndromet er beskrevet i forbindelse med	

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
			en rekke sykdoms-tilstander	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyperurikemi, særlig hos pasienter med non-Hodgkin's lymfomer eller leukemier
Nevrologiske sykdommer	Parestesier, nevrittsmerter	Ataksi, nummenhet i fingrene, paralyse av legg-muskulatur, hjernenerve-utfall. Hodepine. Konvulsjoner, ofte ledsaget av hypertensjon.	Depresjon, agitasjon, søvnløshet, hallusinasjoner, endret bevissthet	
Øyesykdommer			Forbigående kortikal blindhet og optisk atrofi med blindhet	
Sykdommer i øre og labyrint				
Hjertesykdommer				
Karsykdommer		Hypertensjon, hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Akutt lungesvikt (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) og alvorlig bronko-spasme (se pkt. 4.4).
Gastrointestinale sykdommer		Paralytisk ileus, spesielt hos små barn og eldre. Diaré, vekttap ved høye doser, kvalme, oppkast og obstipasjon.	Stomatitt, intestinal nekrose og/eller perforering	

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
		Sårdannelse i munnen		
Sykdommer i lever og galleveier				Veneokklusiv leversykdom, særlig hos barn
Hud- og underhudssykdommer	Alopeçi		Utslett, fotosensitivitetsreaksjoner	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, muskelatrofi, bortfall av dype sene-reflekser, bensmerter, kjevesmerter, farynkssmerter			
Sykdommer i nyre og urinveier		Polyuri, dysuri og urinretensjon pga. blæretoni		Urinsyre-nefropati
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Impotens, nedsatt libido		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber		

Nevrologiske: De nevromuskulære manifestasjonene starter oftest med parestesier og sensoriske forstyrrelser. Ved fortsatt behandling kan nevrittsmerter opptre, og senere alvorlige motoriske forstyrrelser. Det er ikke funnet noen substans som kan reversere de nevromuskulære manifestasjonene. Bivirkningene kan vedvare gjennom hele behandlingen. Som regel forsvinner de i løpet av 6 uker etter seponering, men hos enkelte kan nevromuskulære problemer vedvare over lengre perioder. De nevromuskulære bivirkninger kan kun lindres ved å redusere dosen eller avbryte behandlingen. Slike bivirkninger synes å forekomme hyppigere når ukedosen fordeles på flere enkeltdoser.

Gastrointestinale: Paralytisk ileus kan ligne på «akutt abdomen». Midlertidig seponering og systematisk behandling reverserer vanligvis tilstanden. Obstipasjon kan ledsages av kolikkartede smerter, som sammen med tom rectum kan vilde legen. Røntgen av abdomen er nyttig for å påvise tilstanden. Alle tilfeller har respondert på klyster og laksantia. Et rutinemessig, profylaktisk opplegg mot obstipasjon anbefales for alle.

Blod: Om trombocytopeni foreligger ved behandlingsstart, kan denne faktisk bedres før påviselig benmargsremisjon.

Luftveier: Akutte pustevansker og alvorlig bronkospasme har vanligvis oppstått når vinkristinsulfat er gitt i kombinasjon med mitomycin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering gir forsterkede manifestasjoner av de kjente bivirkningene, siden disse er doseavhengige. Behandlingen er symptomatisk og det finnes ikke antidot.

Voksne kan oppleve alvorlige symptomer etter enkeltdoser på 3 mg/m² eller mer, og barn under 13 år etter doser opp til 3 - 4 mg/m². Ved doser 10 ganger høyere enn anbefalt er det rapportert dødsfall.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt gallesekresjon kan bivirkningene bli alvorligere.

Det meste av vinkristinsulfatdosen utskilles i gallen etter rask vevsbinding. Kun små mengder gjenfinnes i dialysatet, vil ikke hemodialyse være nyttig til behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatikum, vincaalkaloid. ATC-kode: L01C A02

Sulfatsaltet av vinkristin, et alkaloid utvunnet av gravmyrtpanten (*Vinca rosea* Linn). Antimitotisk cytostatikum. Brukes ved en rekke maligne neoplastiske sykdommer.

Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. In vitro-undersøkelser av cancerceller viser at vinkristinsulfat stanser celledelingen i metafase, ved å interferere med mikrotubuli-proteinene. Cellesyklus-fase-spesifikt. Tross strukturell likhet med vinblastin synes virkningsmekanismen å være forskjellig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Studier av pasienter med cancer har vist et trefasisk mønster av serumeliminering etter rask intravenøs injeksjon av vinkristinsulfat. Innen 15 til 30 minutter etter injeksjonen vil over 90 % av legemiddelet være distribuert fra blodet over i vevet, hvor det bindes sterkt, men ikke irreversibelt. Den initiale, midterste og terminale halveringstid er henholdsvis 5 minutter, 2,3 timer og 85 timer. Spennvidden på den terminale halveringstid er fra 19 til 155 timer.

Vinkristinsulfat ser ikke ut til å passere blod-hjerne-barrieren i signifikante mengder. Vinkristinsulfat metaboliseres i leveren og skilles hovedsakelig ut i gallen.

Vinkristinsulfat metaboliseres i cytokrom P-450-systemet, undergruppe CYP 3A. Denne metabolske vei kan være svekket hos pasienter med leversvikt eller som samtidig tar potente inhibitorer av disse isoenzymene (se pkt. 4.5).

Omtrent 80 % av en injisert dose av legemidlet gjenfinnes i fæces, mens 10-20 % kan finnes i urinen. For pasienter med leversykdom som medfører redusert galleekskresjon vil man kunne oppleve bivirkninger av økt alvorlighetsgrad.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gitt til drektige mus, rotter eller hamstere gir vinkristinsulfat en økning i antall misdannelser og embryoletalitet.

Vinkristinsulfat var ikke mutagent i *Salmonella typhimurium*, CHV79-celler og *D.melanogaster*, men induiserte mutasjoner i muselymfomaceller. Vinkristinsulfat induiserte aneuploiditet i *D.melanogaster*.

Vinkristinsulfat var negativ i dominant letalitetstest i mus.

Tilgjengelig data tyder ikke på at vinkristinsulfat er karsinogent i forsøksdyr.

Vinkristin er en klassisk tubulinbinder og har primært aneugen virkning, men ved høyere doser og over lengre doseringsintervaller kan det være mulig at klastogenisitet uttrykkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol, svovelsyre og natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Oppløsninger med vinkristinsulfat og furosemid fører til umiddelbar utfelling.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylen hetteglass med halogenerte butylgummipropper, forseglet med aluminiumshette og plast flip-off topp.

Pakningsstørrelser: 5 × 1 ml, 1 x 2 ml, 5 × 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæsken er ferdig til bruk. Hver ml injeksjonsvæske kan ev. fortynnes ytterligere med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml opp til 100 ml og er da holdbar 1 døgn i kjøleskap.

Vincristine Pfizer bør ikke fortynnes med oppløsninger som hever eller senker pH utenfor området 3,5 - 5,5. Bør ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger enn natriumklorid 9 mg/ml og glukose 50 mg/ml.

Håndtering:

- Cytostatika bør om mulig tilberedes i rom med muligheter for avtrekk. Operasjonshansker og beskyttelsesfrakk skal anvendes. Finnes det ikke tilgjengelig avtrekk, kompletteres beskyttelsesutrustningen med operasjonsmunnbeskytter og ansiktsmaske eller beskyttelsesbriller
- Hver injeksjonssprøyte påsettes en etikett der preparatnavn og mengde angis
- Hvis luft og overskuddsoppløsning må trykkes ut av sprøyten før injeksjonen, kan dette lettest gjøres mot en steril kompress
- Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden - skyll rikelig med vann.
- Hvis oppløsningen kommer i øynene - skyll med vann eller steril natriumkloridoppløsning. Deretter kontaktes ansvarlig lege. Hvis irritasjonen ikke har gitt seg etter 30 minutter skal øyelege foreta undersøkelse
- Avfall som har vært i kontakt med cytostatikakonsentrat (ampuller o.l.) skal håndteres i henhold til gjeldende rutiner for risikoavfall (gjelder således ikke glassvarer o.l. som har inneholdt fortynnede cytostatikaoppløsninger i minst 500 ml volum)

Administrering: NB! Kun til intravenøs bruk. Intratekal administrering er dødelig.

Det er svært viktig å forsikre seg om at kateteret/kanylen er korrekt plassert i venen før noe av oppløsningen administreres. Ved hevelse eller ekstravasasjon må administrering avbrytes øyeblikkelig, og det som ev. er igjen av dosen, skal gis gjennom en annen vene (se pkt. 4.2).

Sprøyter som inneholder vinkristinsulfat skal merkes:

”Vinkristinsulfat kun til intravenøs bruk. Dødelig hvis gitt intratekalt.”

Ekstempore fremstilte oppløsninger som inneholder vinkristinsulfat skal inneholde en merket forsegling:

”Forseglingen skal ikke fjernes før injeksjonen. Intratekal administrering er dødelig. Kun til intravenøs bruk.”

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-800

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. august 1995

Dato for siste fornyelse: 3. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

15.08.2023