

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SINDOVIN 1 mg, pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă intravenoasă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține pulbere corespunzător la sulfat de vincristină 1 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă intravenoasă
Pulbere compactă sau fragmente de culoare albă până la slab gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boli neoplazice (ca polichimioterapie): leucemie acută limfoblastică, boala Hodgkin, limfoame nehodgkiniene, cancer pulmonar cu celule mici, cancer de sân, cancer de col uterin, mielom multiplu, rabdomiosarcom, neuroblastom, nefroblastom, tumori embrionare ale copilului, sarcom Ewing, osteosarcom.

Purpură trombocitopenică idiopatică, rezistență la tratamentul uzual (vincristina se administrează în monoterapie; nu trebuie utilizată niciodată ca tratament de primă intenție; după 3-6 săptămâni de terapie, în absența răspunsului, se întrerupe administrarea).

4.2 Doze și mod de administrare

Se va administra strict intravenos.

Atenție! Administrarea intratecală a vincristinei este în general letală. Nu se administrează intramuscular sau subcutanat.

Se recomandă multă atenție în calcularea dozei și administrarea soluției, în cazul asocierii cu alte chimioterapice antineoplazice frecvența injectării este stabilită în schema de administrare, în monoterapie se administrează o dată pe săptămână.

Adulți:

Doza uzuală este de 1,4 mg/m² (doza pentru o cură nu trebuie să depășească 2 mg/m²).

Copii cu greutatea peste 10 kg:

Doza uzuală este de 1-2 mg/m².

Copii cu greutatea egală cu sau mai mică de 10 kg:
Doza inițială este de 0,05 mg/kg o dată pe săptămână.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienți cu insuficiență hepatică sau când concentrația bilirubinei serice depășește 3 mg/100 ml, doza de vincristină trebuie scăzută la jumătate.

Vincristina se administrează strict intravenos în decurs de 1 minut, fie prin injectare (folosind acul sau un cateter), fie prin introducerea în tubul unei perfuzii.

Înainte de începerea introducerii soluției este foarte important să se asigure că acul este introdus corect în venă. În caz de extravazare se poate produce iritație marcată, chiar necroză, în această situație este necesară întreruperea imediată a injectării; cantitatea de medicament rămasă se administrează într-o altă venă. Injectarea locală de hialuronidază 250 U.I./ml (1 ml subcutanat în jurul leziunii) și aplicarea locală de căldură moderată, facilitează difuzarea medicamentului și poate reduce riscul de iritație.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la vincristină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, forme demielinizante ale sindromului Charcot-Marie-Tooth.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea vincristinei obligă la prudență în cazul asocierii cu alte citostatice sau cu radioterapie, la vârstnici, în prezența leucopeniei și trombocitopeniei, la hepatici și în caz de obstrucție biliară.

Înainte de fiecare injectare este necesară efectuarea hemogramei. Dacă numărul de leucocite scade sub 3000/mm³ sau în cazul unei infecții se întrerupe tratamentul și se administrează antibiotice. În această situație se cere reevaluarea atitudinii terapeutice.

La pacienții cu mielodepresie datorită unui tratament anterior sau afecțiunii neoplazice, este necesară supraveghere sporită, deoarece riscul de leucopenie și trombocitopenie este mai mare.

Vincristina poate provoca hiperuricemie (eventual nefropatie urică), ca urmare a lizei tumorale masive (îndeosebi la bolnavii cu leucemie acută). Se recomandă controlul uricemiei, alcalinizarea urinei și administrarea unui uricoinhibitor (de ex. alopurinol).

La pacienții cu nevrite sau afecțiuni neuromusculare preexistente, vincristina trebuie administrată cu prudență, sub supraveghere atentă; eventual se scade doza.

În timpul tratamentului sunt necesare măsuri pentru prevenirea constipației.

Deoarece vincristina este puternic iritantă, trebuie evitat contactul soluției cu ochii și cu pielea. În caz de contact accidental se spală cu multă apă.

Acest medicament este destinat exclusiv administrării intravenoase și trebuie administrat de către medici cu experiență în terapia cu vincristină. Vincristina nu trebuie administrată sub formă de injecție intratecală, intramusculară sau subcutanată. În general, administrarea intratecală a vincristinei provoacă moartea.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată asocierea cu:

- itraconazol sau nifedipină, deoarece în cazul asocierii s-a semnalat neurotoxicitate crescută la copiii tratați cu vincristină pentru leucemia limfoblastică acută;
- isoniazidă, din cauza riscului unor manifestări severe de neurotoxicitate.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu:

- asparaginază, deoarece aceasta scade eliminarea hepatică a vincristinei, cu risc crescut de neurotoxicitate, este necesară administrarea vincristinei cu 12-24 ore înaintea asparaginazei;
- mitomicină C, deoarece pot să apară dispnee și bronhospasm;

-fenitoină, datorită riscului de reapariție a crizelor epileptice, ca urmare a scăderii concentrației plasmatice a antiepilepticului; este necesară adaptarea dozei de fenitoină în funcție de concentrația plasmatică;

-anticolinergice, deoarece favorizează retenția urinară (îndeosebi la vârstnici); acestea trebuie întrerupte, dacă este posibil, timp de câteva zile, după administrarea vincristinei;

-vaccinuri cu virusuri vii atenuate, din cauza riscului implicat de imunodepresie; sunt de preferat vaccinurile cu virusuri omorâte.

-cisplatina și alte medicamente ototoxice, deoarece există risc crescut de ototoxicitate;

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile asupra procesului de reproducere efectuate la animale, au pus în evidență efecte teratogene. Nu există informații concludente privind riscul malformativ sau fetotoxic la femeia gravidă.

Administrarea în timpul sarcinii obligă la multă prudență. Este necesară evaluarea raportului risc potențial/beneficiu terapeutic și supravegherea prenatală. Femeia gravidă trebuie informată asupra riscului fetal. Se recomandă măsuri contraceptive.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu vincristină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prin reacțiile sale adverse medicamentul poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, Sindovin 1 mg, pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă intravenoasă poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Aceste efecte pot să apară în timpul administrării medicamentului sau în perioada dintre administrări.

S-au observat următoarele reacții adverse cu următoarea frecvență: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000$ și $<1/100$), rare ($>1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), inclusiv cazurile izolate.

Reacțiile adverse sunt de regulă reversibile și depedente de doză.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Reacții adverse frecvente ($>1/100$ și $<1/10$): alopecia are, de regulă, caracter tranzitor.

Parte din reacțiile adverse au apărut în condițiile folosirii vincristinei în cadrul diferitelor scheme polichimioterapice. Relația cauzală cu vincristina nu are caracter de certitudine.

Reacțiile adverse sunt de regulă reversibile și depedente de doză. Cea mai frecventă reacție adversă este alopecia.

Tulburările neurologice pot fi severe; ele reprezintă factorul limitant pentru doză și sunt în funcție de cantitatea totală de medicament și de frecvența administrării. Micșorarea dozei reduce neurotoxicitatea.

Tulburări ale sistemului nervos

Vincristina poate afecta toxic nervii periferici, sistemul nervos vegetativ și sistemul nervos central.

Neuropatia periferică se dezvoltă progresiv; inițial apar parestezii, apoi dureri nevritice și mai târziu tulburări motorii.

Fenomenele pot persista în tot cursul tratamentului; ele sunt de cele mai multe ori reversibile după 4-6 săptămâni de la încetarea acestuia; deficitul motor cedează mai greu.

Tulburările vegetative se pot manifesta prin constipație și dureri abdominale. Constipația poate avea aspect pseudo-ocluziv și poate evolua către un ileus paralytic (mai ales la copii). Este în general reversibilă. O altă manifestare vegetativă nedorită constă în tulburări urinare - poliurie, disurie, retenție urinară prin atonie vezicală; asocierea cu medicamente anticolinergice favorizează asemenea manifestări.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos central constau în crize convulsive însoțite de hipertensiune sau afectarea unor perechi de nervi cranieni cu tulburări auditive, vestibulare, vizuale sau laringiene.

Au fost semnalate cazuri de cecitate corticală tranzitorie și atrofie optică.

Au fost raportate și cefalee.

Tulburări gastro-intestinale

S-au observat greață, vărsături, scădere în greutate, anorexie, diaree, necroză și/sau perforații intestinale.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții adverse rare ($>1/10000$ și $<1/1000$): anafilaxie, rash cutanat și edeme.

Tulburări hematologice și limfatice

Vincristina are un potențial hematotoxic mic.

Au fost raportate cazuri de anemie, leucopenie și trombocitopenie, în special la pacienții cu afectarea prealabilă a măduvei hematopoietice.

Tulburări endocrine

Reacții adverse rare ($>1/10000$ și $<1/1000$):

Hiponatremie în legătură cu sindromul de secreție inadecvată a vasopresinei.

Tratamentul constă în restricția ingestiei de lichide la 300-1000 ml/zi; în cazuri severe tratamentul cu vincristină se întrerupe.

Tulburări vasculare

Au fost raportate cazuri de hipertensiune sau hipotensiune arterială.

Tulburări cardiace

Au fost raportate cazuri de angină pectorală și infarct acut de miocard (în cadrul polichimioterapiei).

În caz de infarct acut de miocard tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Dispnee și de bronhospasm sever, mai frecvent în cazul asocierii cu mitomicina C; afecțiunile pulmonare preexistente favorizează reacțiile adverse pulmonare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cazuri de cefalee și febră

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Azoospermie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se produc exacerbari ale reacțiilor adverse. Riscul toxic este mai mare la doze egale sau depășind 3 mg/m².

Sunt necesare:

- supravegherea și tratarea unei eventuale secreții inadecvate de vasopresină;
- administrarea profilactică a unui anticonvulsivant;
- prevenirea și tratarea ileusului paralytic;
- supravegherea aparatului cardiovascular;
- controlul zilnic al hemogramei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din Vinca și analogi, codul ATC: L01CA02
Vincristina își datorează efectul legării de dimerii de tubulină împiedicând polimerizarea acestora, respectiv formarea microtubulilor și a fusului mitotic. Consecutiv, diviziunea este blocată în metafază. Aceasta explică citotoxicitatea și determină moartea celulelor în proliferare, respectiv acțiunea anticanceră.

O altă consecință a blocării mitozei este sincronizarea ciclului celular, fenomen important în condițiile asocierii vincristinei cu alte citostatice anticancerăse. Afectarea microtubulilor explică probabil și neurotoxicitatea.

Efectul citotoxic al vincristinei a fost dovedit *in vitro* și *in vivo*. *In vivo* eficacitatea antineoplazică a fost demonstrată pe diverse tumori la animalele de laborator. Doze zilnice de 0,05-0,3 mg/kg au determinat prelungirea semnificativă a supraviețuirii animalelor cu leucemie și tumori ascitice și au inhibat semnificativ evoluția tumorilor transplantate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu cancer după injectarea intravenoasă rapidă, cinetica este tricompartimentală cu trei timpi de înjumătățire, α , β și γ , având valori de 5 min, 2,3 ore, respectiv de 85 ore (interval 15-155 ore).

În decurs de 15-30 min după injectare peste 90% din doza administrată se distribuie în țesuturi, unde moleculele sunt legate reversibil, eliberându-se lent. Traversează greu bariera hematoencefalică.

Vincristina este metabolizată prin intermediul izoenzimei citocromului P450, aparținând subfamiliei CYP3A. Această cale metabolică poate fi alterată la pacienții cu insuficiență hepatică sau la cei tratați cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5).

Se excretă îndeosebi pe cale biliară (80% din doza administrată se elimină prin scaun); 10-20% din doză se excretă pe cale urinară.

Vincristina nu este hemodializabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile experimentale efectuate la diferite animale de laborator au dovedit tropismul toxic al vincristinei față de sistemul nervos periferic, peretele intestinal, mușchii scheletici; a fost afectată îndeosebi granulopoieza; dozele mari au produs trombocitopenie.

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat efecte mutagene. De asemenea, studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece și șobolan cu vincristină administrată intravenos nu au demonstrat efecte carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat.

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă de vincristină nu se amestecă cu nicio altă soluție, decât cu soluție salină sau glucozată izotonă. Nu trebuie diluată cu soluții având pH în afara valorilor de 3,5-5,5.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani

Soluția reconstituită: A se utiliza imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La frigider (2°C - 8°C), în ambalajul original.

După reconstituire, soluția reconstituită este stabilă fizic și chimic timp de 24 de ore la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticla incoloră, tip I, cu capacitatea de 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, de culoare gri, prevăzut cu capsă din AL și disc din PP, flaconul conține pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu un flacon din sticla incoloră tip I (acoperit cu o folie de protecție din material plastic), cu capacitatea de 10 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, de culoare gri, prevăzut cu capsă din AL și disc din PP, flaconul conține pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Ca pentru toți compușii potențial toxici, sunt necesare precauții speciale de manipulare a vincristinei înainte, în timpul și după prepararea soluției.

Prepararea soluțiilor injectabile de substanțe citotoxice trebuie să se realizeze, în mod obligatoriu, de către personal specializat care cunoaște medicamentele utilizate, în condiții care asigură protecția mediului și a personalului care le manipulează. Este obligatoriu să existe o arie de preparare rezervată acestui scop. În această arie este interzis să se fumeze, să se mănânce și să se bea.

Informații privind reconstituirea

Pulberea se dizolvă în 10 ml apă distilată pentru preparate injectabile. Soluția astfel obținută se diluează în soluție salină izotonă, apoi se administrează. Conținutul flaconului se găsește sub presiune negativă. Pentru a reduce formarea aerosolilor în timpul constituirii, acul va trebui inserat cu grijă. De asemenea, trebuie evitată inhalarea aerosolilor formați în timpul constituirii.

După reconstituire, soluția reconstituită este stabilă fizic și chimic timp de 24 de ore la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

Înainte de administrare soluția trebuie controlată pentru a decela eventuala prezență de precipitat sau modificarea culorii.

Vincristina se administrează strict intravenos în decurs de 1 minut, fie prin injectare (folosind acul sau un cateter), fie prin introducere în tubul unei perfuzii.

Atenție! Administrarea intratecală poate fi fatală.

Măsuri de protecție

Datorită toxicității acestei substanțe, se recomandă următoarele măsuri de protecție:

- Personalul trebuie să învețe tehnica adecvată pentru reconstituire și manevrare;
- Femeile gravide din personal nu trebuie să manevreze acest medicament;
- Personalul care manevrează această substanță trebuie să poarte echipament de protecție: ochelari, halate, mănuși de unică folosință și măști;
- Trebuie aleasă o arie specială, destinată constituirii (de preferat sub un sistem cu flux de aer laminar); suprafața de lucru trebuie protejată cu hârtie absorbantă, plastifiată pe suprafața inferioară, de unică folosință;
- Toate obiectele folosite pentru constituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie plasate în recipiente de reciclare a materialelor cu risc înalt, pentru a fi incinerate la temperatură mare;
- Soluția care se varsă sau se scurge trebuie tratată cu soluție de hipoclorit de sodiu diluat (1% clorură), preferabil prin înmuiere, iar apoi cu apă;
- Toate materialele folosite la curățare trebuie tratate cum s-a menționat mai sus;
- În cazul contactului cu pielea, spălați bine aria afectată cu săpun și apă sau cu soluție de bicarbonat de sodiu. Nu iritați pielea folosind la spălare o perie.
- După contactul accidental cu tegumentele pot să apară senzație de arsură, furnicături și înroșire locală.
- După inhalare accidentală pot să apară dispnee, durere toracică și senzație de arsură la nivelul faringelui.
- În caz de contact cu ochii, țineți pleoapele ochiului(or) afectat(ți) deschise și spălați cu apă din abundență timp de cel puțin 15 minute, apoi consultați un medic.
- Spălați-vă întotdeauna pe mâini după scoaterea mănușilor.

Eliminarea reziduurilor

Orice cantitate de produs neutilizată, ca și materialele utilizate pentru reconstituire, diluare și administrare, trebuie distruse conform procedurilor standard de tratare a deșeurilor citotoxice în unitățile medicale, cu respectarea dispozițiilor legale în vigoare privind distrugerea deșeurilor toxice.

Orice flacon spart trebuie tratat cu aceleași precauții și considerat deșeu contaminat.

Deșeurile contaminate trebuie incinerate în containere rigide, special fabricate pentru această destinație.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem,

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12494/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.