

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vincristină Teva 1 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 1 ml conține sulfat de vincristină 1 mg.

Fiecare flacon de 2 ml conține sulfat de vincristină 2 mg.

Fiecare flacon de 5 ml conține sulfat de vincristină 5 mg.

1 ml de soluție conține sulfat de vincristină 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie, fără alte particule decât bulele de gaz.

pH-ul este 3,5-5,5 și osmolalitatea este aproximativ 600 mOsm/l.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Vincristină Teva 1 mg/ml soluție injectabilă se utilizează în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente oncolitice pentru a trata:

1. Leucemia acută limfoblastică
2. Limfoame maligne, care includ boala Hodgkin și limfoame non-Hodgkin
3. Mielomul multiplu
4. Tumori solide, care includ carcinomul mamar (metastazat), carcinom pulmonar cu celule mici
5. Sarcomul Ewing, rabdomiosarcomul, tumorile neuroectodermale primitive (precum meduloblastomul și neuroblastomul), tumora Wilm și retinoblastomul
6. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI). Pacienții cu PTI refractară la splenectomie și tratament pe termen scurt cu corticosteroizi pot răspunde la vincristină dar medicamentul nu este recomandat ca tratament primar al acestei afecțiuni. Dozele săptămânale recomandate de vincristină, administrat timp de 3-4 săptămâni, au produs remisie permanentă la unii pacienți. Dacă pacienții prezintă eșec în tratament după 3 până la 6 doze, este puțin probabil ca va apărea vreun rezultat benefic la doze suplimentare.

4.2 Doze și mod de administrare

SULFATUL DE VINCRIȘTINĂ TREBUIE ADMINISTRAT NUMAI INTRAVENOS. ESTE LETAL DACĂ SE ADMINISTREAZĂ PE ALTE CĂI.

Vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Doze

Calcularea și administrarea dozei care urmează a fi injectată trebuie realizată cu extremă precauție, deoarece supradozajul poate avea consecințe severe și chiar letale. În cazul utilizării în monoterapie, doza trebuie administrată la intervale de 1 săptămână. În cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antineoplazice, frecvența dozelor depinde de protocolul terapeutic.

Doza uzuală este:

Adulți

La adulți, doza uzuală este de 1,4 mg/m² (maximum 2 mg) o dată pe săptămână.

Doza de sulfat de vincristină trebuie calculată și administrată extrem de atent, deoarece supradozajul poate avea consecințe severe și chiar letale.

Doza nu trebuie crescută peste nivelul care produce beneficiu terapeutic. În general, nicio doză nu trebuie să depășească 2 mg; înainte de administrarea fiecărei doze trebuie efectuată hemoleucograma cu formulă leucocitară.

Copii și adolescenți

Copiii pot tolera o doză mai mare: La copii cu greutatea mai mare de 10 kg, doza uzuală este de 1,5-2,0 mg/m² o dată pe săptămână.

La copii cu greutatea de 10 kg sau mai mică, doza uzuală de început este de 0,05 mg/kg greutate corporală o dată pe săptămână.

Notă: La copii doza se calculează în funcție de greutatea corporală individuală (nu în funcție de aria suprafeței corporale). Raportul dintre aria suprafeței corporale și greutatea corporală nu este favorabil pentru sugari, și pot apărea reacții adverse neurologice și hepatice intense după chimioterapie pentru leucemie acută, spre deosebire de copiii de vârstă mai mare.

Vârstnici

Doza normală la adulți este adecvată și la vârstnici.

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică sau cu valori serice ale bilirubinei directe peste 3 mg/100 ml (51 μmol/l), se recomandă o reducere de 50% a dozei de sulfat de vincristină. Datorită metabolizării hepatice și excreției biliare a vincristinei, se recomandă doze reduse la pacienți cu icter obstructiv sau insuficiență hepatică de altă cauză. Pacienții cu boală hepatică, în care excreția biliară este scăzută, pot prezenta o creștere a severității reacțiilor adverse.

În caz de toxicitate nervoasă severă, sulfatul de vincristină nu trebuie administrat, în mod special în cazul parezei. După ameliorarea simptomelor în urma întreruperii administrării de sulfat de vincristină, tratamentul poate fi reluat cu 50% din doză.

Mod de administrare

Sulfatul de vincristină trebuie utilizat numai sub supravegherea strictă a medicilor cu experiență în tratamentul cu medicamente citotoxice.

Administrarea intratecală de vincristină are efecte toxice nervoase letale. Sulfatul de vincristină poate fi administrat intravenos printr-o perfuzie, sau ca o injecție în bolus cu durată de cel puțin 1 minut printr-o perfuzie în desfășurare.

Atenție: este extrem de important ca acul să fie poziționat corect în venă înainte de a injecta orice cantitate de medicament.

Injecția trebuie efectuată cu atenție pentru a evita infiltrarea în țesuturile subcutanate. Extravazarea de sulfat de vincristină în timpul administrării intravenoase poate determina iritație marcată (vezi pct. 4.4). Pentru a preveni iritația vasculară, vena trebuie spălată bine după administrarea sulfatului de vincristină.

4.3 Contraindicații

Sulfatul de vincristină este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- tulburări neuromusculare (precum forma demielinizantă a sindromului Charcot-Marie-Tooth);
- disfuncție hepatică severă;
- constipație și ileus paralytic iminent, în special la copii;
- radioterapie care implică ficatul.

De asemenea, trebuie acordată atenție deosebită acelor afecțiuni enumerate la pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sulfatul de vincristină trebuie utilizat numai sub supravegherea strictă a medicilor cu experiență în tratamentul cu medicamente citotoxice.

Seringile care conțin acest medicament trebuie etichetate astfel:

„VINCRIȘTINĂ NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ. LETAL DACĂ SE ADMINISTREAZĂ PE ALTE CĂI”

Administrarea intratecală accidentală

După administrarea intratecală incorectă, este necesară intervenția neurochirurgicală imediată pentru a împiedica paralizia ascendentă care conduce la deces.

Pentru un număr foarte mic de pacienți, s-a evitat paralizia care pune viața în pericol și decesul ulterior, dar a avut drept rezultat sechele neurologice devastatoare, cu recuperare ulterioară limitată.

Așa cum rezultă date publicate privind abordarea terapeutică în aceste cazuri de supraviețuire, dacă vincristina este administrată incorect pe cale intratecală, trebuie inițiat următorul tratament **imediat după injectare**:

1. Extragerea a cât mai mult LCR (lichid cefalorahidian) prin puncție lombară pe cât posibil în condiții de siguranță.
2. Inserția unui cateter epidural în spațiul subarahnoidian prin spațiul intervertebral, deasupra accesului lombar inițial și irigarea LCR cu soluție Ringer lactat.
Trebuie solicitată plasmă proaspătă congelată și, când aceasta este disponibilă, trebuie să adăugați câte 25 ml la fiecare 1 litru de soluție Ringer lactat.
3. Inserția unui tub (dren sau cateter) intraventricular de către un neurochirurg și irigarea continuă a LCR cu eliminarea lichidului prin acces lombar conectat la un sistem de drenaj închis. Soluția Ringer lactat trebuie administrată în perfuzie continuă la o rată de perfuzare de 150 ml/oră, sau la o rată de perfuzare de 75 ml/oră din momentul în care s-a adăugat plasma proaspătă congelată, a se vedea mai sus.

Rata de perfuzare trebuie ajustată pentru a menține nivelul de proteine în lichidul cefalorahidian la 150 mg/dl.

- Următoarele măsuri au fost de asemenea utilizate suplimentar dar nu sunt neapărat esențiale: a fost administrat acid folinic intravenos în bolus de 100 mg urmat de perfuzie ulterioară la o rată de 25 mg/oră timp de 24 ore, apoi bolus cu doze de 25 mg la fiecare 6 ore, timp de 1 săptămână.
- Administrarea intravenoasă de acid glutamic 10 mg pe parcursul a 24 ore, apoi oral câte 500 mg de trei ori pe zi, timp de o lună.
- Piridoxina a fost administrată în doză de 50 mg la fiecare 8 ore sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute.

Rolul acestor medicamente în diminuarea toxicității nervoase sunt insuficient precizate.

Contactul cu pielea, membranele și mucoasele

Sune necesare măsuri de precauție pentru a evita contactul sulfatului de vincristină cu ochii. Ca urmare pot apărea iritații sau ulceratii corneene severe (în special dacă medicamentul este administrat sub presiune) În caz de contact cu ochii, aceștia trebuie spălați imediat cu cantități mari de apă. Pacienții trebuie să se adreseze medicului sau oftalmologului dacă iritația ochilor persistă. În caz de stropire accidentală pe piele, se va spăla cu apă din abundență, apoi cu un săpun delicat și se va clăti bine.

Extravazarea

Extravazarea trebuie evitată. Dacă totuși extravazarea apare, injectarea trebuie oprită imediat, și doza rămasă trebuie pe cât posibil injectată într-o altă venă. Injectarea locală de hialuronidază 250 UI/ml (1 ml subcutanat în jurul leziunii) și aplicarea de căldură moderată la locul extravazării vor facilita dispersarea medicamentului și vor reduce la minimum disconfortul și posibilitatea apariției celulei. În secția medicală unde este administrat sulfatul de vincristină trebuie să fie disponibil echipamentul pentru extravazarea citostaticelor existent în spital.

Mielotoxicitatea

Întrucât poate apărea leucopenie, atât medicul cât și pacientul trebuie să fie în alertă la posibilitatea de apariție a unei infecții. Când apare leucopenia, trebuie luate măsuri adecvate, printre care și calcularea deosebit de atentă a orei de administrare a următoarei doze de sulfat de vincristină. Înainte de administrarea fiecărei doze trebuie efectuată hemoleucograma completă cu formulă.

Datorită unui risc crescut de leucopenie și trombocitopenie, este necesară monitorizarea atentă a pacienților la care există supresie a funcției măduvei osoase în urma tratamentului sau a bolii în sine.

Toxicitate neurologică

Trebuie acordată o deosebită atenție pacienților cu tulburări neurologice existente. Pacientul trebuie menținut sub observație atentă în cazul asocierii de vincristină cu medicamente cu un potențial neurotoxic.

Efectul neurotoxic al sulfatului de vincristină poate fi aditiv efectului neurotoxic al altor medicamente sau poate crește în prezența radioterapiei măduvei spinării și a bolii neurologice. Este posibil ca pacienții vârstnici să fie mai susceptibili la neurotoxicitatea sulfatului de vincristină.

Interacțiunea cu antifungicele azolice

Administrarea concomitentă a antifungicelor azolice și vincristinei a fost asociată cu neurotoxicitate și alte reacții adverse grave, inclusiv convulsii, neuropatie periferică, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) și ileus paralic.

Administrarea de antifungice azolice trebuie rezervată pacienților tratați cu vincristină care nu au opțiuni alternative de tratament antifungic.

Insuficiența hepatică

Disfuncția hepatică poate crește concentrațiile circulante și timpul de înjumătățire plasmatică al vincristinei cu o creștere a efectelor sale adverse, deoarece vincristina este metabolizată predominant în ficat.

Vincristina nu trebuie administrată pacienților tratați prin radioterapie dacă ficatul este inclus în câmpul de iradiere.

Funcțiile hepatică și renală, numărul de celule sanguine și funcțiile neurologice trebuie evaluate înainte de începerea terapiei și în timpul tratamentului, precum și înainte fiecărui ciclu de tratament. Dacă există semne de deprimare medulară, doza următoare trebuie administrată numai după evaluarea atentă a tabloului clinic. Același lucru este valabil și în cazul apariției simptomelor neurologice, deoarece se pot dezvolta neuropatii severe la continuarea tratamentului.

Pacienții care au primit chimioterapie cu vincristină în asociere cu medicamente antineoplazice cunoscute cu potențial carcinogen au dezvoltat malignități secundare. Contribuția vincristinei în dezvoltarea cancerului secundar nu a fost determinată.

Se recomandă măsuri profilactice de prevenire a constipației, precum dieta adaptată și utilizarea de laxative, în special lactuloză.

Vincristina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică.

Creșterea acută a nivelului de acid uric în sânge poate apărea în timpul inducerii remisiunii în leucemia acută; prin urmare, nivelurile de acid uric în sânge trebuie determinate frecvent în primele 3-4 săptămâni de tratament sau trebuie luate măsuri adecvate de prevenire a neuropatiei induse de acidul uric.

Pacienții, atât bărbații cât și femeile, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului (vezi de asemenea pct. 4.6).

Excipient (excipienți)

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni comune cu toate citotoxicele

Datorită riscului crescut de tromboză în caz de malignități, utilizarea tratamentului anticoagulant este frecventă. Variabilitatea intra-individuală mare a coagulării în timpul acestor boli, și posibilitatea de interacțiune între anticoagulanțele orale și chimioterapia antineoplazică, face necesară, atunci când pacientul este tratat oral cu antagoniști de vitamină K, determinarea frecventă a INR.

Inhibitorii izoenzimelor citocromului P450 și glicoproteinei P

Alcaloizii din vinca sunt metabolizați de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și sunt substraturi pentru glicoproteina P. Prin urmare, este posibilă o creștere a concentrației plasmatice a vincristinei atunci când se administrează concomitent inhibitori ai CYP3A4 și glicoproteinei P, cum ar fi ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, eritromicină, ciclosporină, nifedipină și nefazodonă. Administrarea concomitentă de itraconazol și vincristină a fost asociată cu apariția precoce și/sau creșterea severității efectelor adverse neuromusculare, probabil asociate cu inhibarea metabolismului vincristinei.

Administrarea concomitentă de antifungice azolice (de exemplu, oriconazol, posaconazol, isavuconazol și fluconazol) și vincristină poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale vincristinei, ceea ce poate determina instalarea prematură și/sau creșterea severității neurotoxicității și a altor reacții adverse (vezi pct. 4.4). Din acest motiv, antifungicele azolice trebuie utilizate cu precauție la pacienții tratați cu vincristină și numai atunci când nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament antifungic sau când beneficiile potențiale depășesc riscurile implicate de combinarea acestor medicamente. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru reacții adverse în cazul utilizării concomitente.

Nifedipină

Trebuie acordată atenție posibilei interacțiuni dintre sulfatul de vincristină și blocantele canalelor de calciu, în special nifedipina. Administrarea concomitentă de sulfat de vincristină și nifedipină poate determina o scădere a clearance-ului plasmatic al sulfatului de vincristină, cu risc de creștere a toxicității.

Fenitoină și fosfenitoină

S-a raportat faptul că administrarea concomitentă de fenitoină și asocieri de medicamente antineoplazice în chimioterapie, care conțin printre altele vincristină, a redus a nivelurile serice de fenitoină și a crescut efectul proconvulsiv. Această combinație nu este recomandată. Dacă nu poate fi evitată, doza trebuie ajustată pe baza determinărilor nivelurilor serice.

Alte citostatice

Pot apărea interacțiuni farmacodinamice cu alte citostatice: potențarea efectului terapeutic și toxic. Asocierea vincristinei cu alte medicamente mielosupresoare, cum ar fi doxorubicina (în special în asociere cu prednison) poate potența efectele de deprimare a funcției măduvei osoase.

Asparaginază/isoniazidă și alte medicamente neurotoxice

Atunci când vincristina este utilizată în asociere cu L-asparaginază, vincristina trebuie administrată cu 12-24 de ore înainte de administrarea L-asparaginazei, deoarece scăderea clearance-ului hepatic al sulfatului de vincristină poate duce la toxicitate hepatică cumulativă.

Din cauza toxicității neurologice a sulfatului de vincristină, alte medicamente potențial neurotoxice, cum ar fi ciclosporina și izoniazida, nu trebuie administrate simultan.

Vaccinuri/virusuri inactivate

Deoarece activitatea normală a sistemului imunitar poate fi suprimată prin tratamentul cu vincristină, formarea de anticorpi ca reacție a organismului la vaccin poate fi redusă. Intervalul de timp dintre întreruperea utilizării medicației imunosupresoare și recuperarea capacității organismului de a răspunde la vaccin depinde de intensitatea și tipul medicației imunosupresoare, de afecțiunea subiacentă și de alți factori; estimările variază de la 3 luni la 1 an.

Vaccinuri/virusuri vii

Deoarece activitatea normală a sistemului imunitar poate fi suprimată prin tratamentul cu vincristină, administrarea concomitentă cu un vaccin cu virus viu poate potența replicarea virusului și efectele adverse ale vaccinului și/sau poate reduce capacitatea organismului de a forma anticorpi ca răspuns la vaccin; acești pacienți trebuie vaccinați numai cu cea mai mare precauție, după o evaluare atentă a statusului lor hematologic și numai cu aprobarea medicului curant. Intervalul de timp dintre întreruperea utilizării medicației imunosupresoare și recuperarea capacității organismului de a răspunde la vaccin depinde de intensitatea și tipul medicației imunosupresoare, de afecțiunea subiacentă și de alți factori; estimările variază de la 3 luni la 1 an. Pacienților cu leucemie în remisiune nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 3 luni după ultimul tratament cu chimioterapie.

Digoxin

Absorbția digoxinului poate fi redusă la pacienții tratați cu chimioterapie. La unii pacienți, efectul terapeutic al digoxinului poate fi prin urmare redus. În consecință, este necesară prudență la administrarea unor astfel de asocieri și ajustarea dozei de digoxin poate fi necesară.

Mitomycină C

Pot apărea reacții pulmonare acute.

Radioterapie

Radioterapia poate crește toxicitatea neurologică periferică a vincristinei.

Ciclosporină, tacrolimus

Poate apărea imunosupresia excesivă cu risc de proliferare limfatică.

Alte interacțiuni

Neuropatiile atipice cu senzație de înțepături sau arsură la nivelul extremităților distale au fost raportate mai frecvent în asocierile de vincristină cu factori de creștere (G-CSF, GM-CSF).

La pacienții cu tumoră Wilms a fost raportată toxicitate hepatică severă în tratamentul combinat cu vincristină și dactinomycină.

În asociere cu bleomicina, vincristina poate cauza sindrom Raynaud în manieră dependentă de doză.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date foarte limitate privind utilizarea de vincristină la paciente gravide. Studiile la animale au demonstrat teratogenitate și alte efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor la animale și a farmacodinamiei substanței, vincristina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, în mod deosebit în primul trimestru de sarcină. Dacă apare sarcina în timpul tratamentului cu vincristină, pacienta trebuie informată cu privire la pericolele posibile la făt.

Pacienții, atât bărbați cât și femei, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului (vezi și pct. 4.4).

Dacă apare sarcina în timpul tratamentului, pacienta trebuie informată cu privire la riscurile pentru făt și monitorizată cu atenție.

Vincristina poate avea efecte genotoxice. Consilierea genetică trebuie, prin urmare, luată în considerare în cazul unei sarcini în timpul tratamentului cu vincristină și este, de asemenea, recomandată la paciente care doresc să aibă copii după tratament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vincristina se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu sulfat de vincristină.

Fertilitatea

Tratamentul cu vincristină poate cauza sterilitate ireversibilă. Reversibilitatea acestor efecte adverse asupra fertilității depinde de vârsta pacientului și doza administrată. *Azoospermia a fost frecvent observată la bărbații tratați cu asocieri de chimioterapice precum vincristină și prednison cu ciclofosfamidă sau mecloretamină și procarbazină. Mai rar, au fost observate cazuri de amenoree la femei tratate cu chimioterapie care include vincristină.*

Pacienții trebuie să discute despre planurile de viitor care implică fertilitatea. Pacienții bărbați trebuie să primească consiliere cu privire la posibilitățile de conservare a spermei.

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

Din cauza reacțiilor adverse (neurologice și gastrointestinale), acest medicament poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În general, reacțiile adverse sunt reversibile și dependente de doză. Efectele toxice cele mai importante ale vincristinei sunt asociate cu sistemul nervos central. Cele mai frecvente reacții adverse sunt toxicitatea neurologică și alopecia; cele mai supărătoare reacții adverse sunt cele neuromusculare. Reacțiile adverse pot fi mai pronunțate la pacienții cu insuficiență hepatică din cauza metabolismului redus și excreției biliare întârziate.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvența lor, cele mai frecvente apărând primele, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (1/10), frecvente (1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (1/1000 și <1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$ și <1/1,000), foarte rare (<1/10 000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat (inclusiv chisturi și polipi)

Malignitate secundară asociată tratamentului

Pacienții tratați cu vincristină în asociere cu alte medicamente citotoxice cunoscute a fi cancerigene au dezvoltat malignități secundare.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente

Trombocitoză temporară.

Mai puțin frecvente

Supresie medulară severă, leucopenie și trombocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente

Dispnee brusc apărută și bronhospasm acut, care pot fi severe și pot pune viața în pericol. Aceste simptome au fost observate după administrarea de alcaloizi din vinca (cum ar fi vincristina), în special în cazul administrării concomitente de mitomicină. Reacția poate apărea la câteva minute până la câteva ore după administrarea unui alcaloid din vinca sau până la 2 săptămâni după o doză de mitomicină.

Rare

Reacții alergice precum anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii și edem, posibil asociate terapiei cu vincristină, au fost observate la pacienții tratați cu vincristină ca parte a unei scheme de chimioterapie cu mai multe medicamente.

Tulburări ale sistemului nervos

Toxicitatea neurologică este cea mai importantă reacție adversă asociată tratamentului cu vincristină. Toxicitatea neurologică este corelată cu doza și vârsta. Toxicitatea neurologică poate provoca, de asemenea, constipație și ileus (vezi "Tulburări gastro-intestinale").

Frecvente

Cea mai frecventă reacție adversă toxică neurologică este neuropatia periferică (mixtă senzitivo-motorie), care apare la aproape toți pacienții. Reacțiile adverse de tip neuromuscular se manifestă adesea într-o ordine specifică. La început apar doar tulburări senzitive și parestezie. Pe măsură ce tratamentul continuă, pot apărea nevralgie (printre altele, la nivelul maxilarului și testiculelor) și dificultăți motorii suplimentare. În contextul continuării tratamentului au fost raportate pierderea reflexelor tendinoase profunde, sindromul de picior căzut, slăbiciune musculară, ataxie și paralizie. Pot apărea leziuni ale nervilor cranieni, care includ pareză izolată și/sau paraliziea mușchilor controlați de nervii cranieni, fără slăbiciune musculară în altă parte.

Paralizia de nervi cranieni și slăbiciunea musculaturii laringelui pot cauza răgușeală și pareză de corzi vocale, dintre care pareza bilaterală de corzi vocale poate pune viața în pericol. Slăbiciunea mușchilor oculari externi poate provoca ptoză și neuropatie optică și extraoculară. A fost raportată orbirea corticală tranzitorie. Vincristina are, de asemenea, efecte toxice la nivelul sistemului nervos autonom și central, deși acestea sunt mai rare decât neuropatia periferică. Au fost observate cazuri de vedere dublă și atrofie optică.

Mai puțin frecvente

La un număr mic de pacienți tratați cu sulfat de vincristină au fost raportate convulsii, adesea asociate cu hipertensiune arterială. Câteva cazuri de convulsii urmate de comă au fost descrise la copii. Vincristina are, de asemenea, efecte toxice la nivelul sistemului nervos autonom și la nivelul SNC, deși acestea apar mai puțin frecvent decât neuropatia periferică. Efectele la nivel SNC includ alterarea stării de conștiență și tulburări psihice precum depresie, agitație, insomnie, confuzie, psihoză și halucinații.

Cu frecvență necunoscută

Leucoencefalopatie.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente

Surditate.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente

Boală coronariană, infarct miocardic.

Au fost înregistrate cazuri de boală a arterelor coronare și infarct miocardic la pacienți tratați cu asocieri de chimioterapice cu vincristină, și care anterior au fost tratați cu radioterapie mediastinală.

Rare

Hipertensiune și hipotensiune.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente

Au fost raportate cazuri severe de dispnee și bronhospasm în contextul tratamentului cu alcaloizi de vinca, unii dintre aceștia fiind administrați în asociere cu mitomicină C.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente

Greață, vărsături, constipație, durere abdominală. Constipația poate apărea ca urmare a impactării fecale în partea superioară a intestinului în timp ce rectul este gol. Pot apărea, de asemenea, durere abdominală colicativă.

Mai puțin frecvente

Apetit alimentar scăzut, scădere ponderală, anorexie, diaree, ileus paralytic. Ileusul paralytic este o posibilitate mai ales la copiii mici.

Rare

Infecție a mucoasei cavității bucale, necroză și/sau perforație intestinală.

Foarte rare

Pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Rare

Boala veno-ocluzivă hepatică, în special la copii.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente

Alopecie (reversibilă la întreruperea administrării vincristinei).

Tulburări renale și ale căilor urinare

La pacienții vârstnici, terapia cu medicamente care determină retenție urinară trebuie întreruptă devreme, în primele zile după administrarea vincristinei.

Mai puțin frecvente

Poliurie, disurie, retenție urinară ca urmare a atoniei vezicii urinare, hiperuricemie, nefropatie urică.

Rare

Sindrom SIADH (sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic). Acest sindrom poate fi corelat cu toxicitatea neurologică a medicamentului, posibil datorită unui efect direct asupra hipotalamusului. La acești pacienți apare hiponatremie, asociată cu excreție urinară de sodiu fără semne de afectare renală sau a glandelor suprarenale, hipotensiune arterială, deshidratare, azotemie sau edem. Restricția hidrică poate ameliora hiponatremia și pierderea renală de sodiu.

Foarte rare

Incontinență.

Tulburări ale aparatului genital și glandei mamare

Infertilitatea ireversibilă după chimioterapie care conține vincristină este observată mai frecvent la bărbați decât la femei.

Frecvente

Azoospermia a fost observată la bărbații tratați asocieri de chimioterapice cu vincristină și prednison cu ciclofosamidă sau mecloretamină și procarbazină.

Mai puțin frecvente
Amenoree

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente

Iritație la locul injectării.

Mai puțin frecvente

Febră, flebită, durere, celulită și necroză. Aceste simptome pot apărea în urma iritației peretelui vascular sau a extravazării în timpul administrării.

Rare

Durere de cap.

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 direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul cu vincristină determină exacerbarea reacțiilor adverse menționate mai sus. La copii cu vârsta sub 13 ani, supradozajul cu o doză de 10 ori mai mare decât doza recomandată a fost fatal. La acest grup de pacienți pot apărea simptome severe la doze de 3-4 mg/m². La adulți pot fi anticipate simptome severe după administrarea unei doze unice de 3 mg/m² sau mai mult.

Principalele simptome clinice de supradozajului sunt durere abdominală, efectele neurotoxice precum areflexia, tulburările senzitive și motorii, somnolența, trombocitopenia, leucopenia și ileusul paralytic.

Abordarea terapeutică

Nu există niciun antidot cunoscut pentru sulfatul de vincristină. Tratamentul este simptomatic și de susținere. În caz de supradozaj, este necesară monitorizarea atentă a pacientului. Trebuie luate în considerare următoarele măsuri.

- Monitorizarea atentă a echilibrului hidric și concentrațiilor electroliților serici, cu inițierea restricției hidrice când apar semne de secreție inadecvată a ADH.
- Administrarea unui medicament anticonvulsivant timp de cel puțin 1 săptămână după supradozaj.
- Utilizarea clismelor pentru a preveni ileusul.
- Monitorizarea aparatului cardiovascular.
- Monitorizarea valorilor hemoleucogramei cu formulă, cu luarea de măsuri adecvate dacă se observă supresia medulară.
- Se pot utiliza derivații acidului folinic. Schema de administrare propusă constă în doze de 100 mg administrate intravenos la fiecare 3 ore timp de 24 de ore, apoi la fiecare 6 ore timp de cel puțin 48 de ore.

Deoarece doar cantități foarte mici de medicament sunt dializate, este puțin probabil ca hemodializa să fie eficientă în cazul unei supradoze.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alcaloizi de vinca antineoplazici
Cod ATC: L01CA02

Sulfatul de vincristină este o sare de vincristină, un alcaloid extras dintr-o plantă denumită saschiu (*Vinca rosea* Linn).

Alcaloizii din vinca sunt substanțe clasicele “toxice ale fusului mitotic”, care se leagă de proteina microtubulară denumită tubulină și blochează celulele în metafază prin împiedicarea polimerizării tubulinei și consecutiv a formării ulterioare de microtubuli și prin inducerea depolimerizării microtubulilor existenți.

Alcaloizii din vinca își pot exercita efectul asupra procesului celular în diferite moduri:

- prin legarea la un situs specific al tubulinei și formarea unui complex de agregare tubulină-alcaloid;
- prin legarea la un situs al tubulinei cu afinitate înaltă, încorporat în microtubuli, și inhibarea încorporării de tubulină suplimentară în microtubulii existenți;
- prin legarea la un situs cu afinitate scăzută din perețele microtubulului, provocând separarea protofilamentului.

Vincristina poate acționa și asupra altor sisteme celulare, cum este sinteza ARN și ADN, AMP ciclic, biosinteza lipidelor și activarea ATP-azei de transport dependentă de Ca^{2+} calmodulină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După injectare intravenoasă, vincristina este eliminată rapid din ser. În interval de 15 până la 30 de minute peste 90% din medicament este distribuit din ser la țesuturi și alte componente ale sângelui. Volumul de distribuție este de $8,4 \pm 3,2$ l/kg la starea de echilibru.

La douăzeci de minute după administrarea intravenoasă, peste 50% din vincristină este legată de componente ale sângelui, în special de trombocite, care conțin concentrații mari de tubulină.

Pătrunderea în lichidul cefalorahidian după injectarea intravenoasă în bolus pare să fie foarte scăzută. Deși vincristina trece puțin în LCR, poate cauza reacții adverse în sistemul nervos central.

Metabolizare

Vincristina pare să fie metabolizată extensiv, posibil în ficat prin sistemul enzimatic microsomal al citocromului P450, care include CYP3A.

Eliminare

Analiza parametrilor plasmatici arată că eliminarea plasmatică de vincristină după administrare intravenoasă rapidă poate fi descrisă cel mai bine printr-un model trifazic. Timpul de înjumătățire inițial, mediu și final este de 5 minute, 2,3 ore și, respectiv, 85 de ore (interval: 19-155 ore).

Clearance-ul plasmatic este lent și prin urmare este necesar un interval de cel puțin o săptămână între perioadele de tratament pentru a evita toxicitatea cumulativă.

Ficatul este cel mai important organ excretor; aproximativ 80% din doza injectată este excretată prin fecale și 10-20% prin urină.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu afecțiuni hepatice, metabolismul și excreția de vincristină sunt probabil reduse, determinând un risc crescut de toxicitate. Dacă este necesar, doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

La copii există o variație interindividuală și intraindividuală mai mare a parametrilor farmacocinetici, cum ar fi clearance-ul, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire prin eliminare. Clearance-ul plasmatic la copii este în general mai mare decât la adulți sau sugari, dar nu este sigur dacă clearance-ul vincristinei scade cu vârsta în timpul copilăriei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice au evidențiat efectul teratogenic al vincristinei. În studiile privind efectele toxice asupra funcției de reproducere la animale au fost observate de asemenea efecte adverse asupra fertilității și toxicitate embrionară. În studiile de toxicitate cronică au fost observat efecte adverse precum toxicitate nervoasă, inhibarea spermatogenezei, mielosupresie și toxicitate gastro-intestinală. Teste de toxicitate genetică au arătat că vincristina poate cauza deviații cromozomiale, aneuploidie și poliploidie. Nu există alte date preclinice relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Acid sulfuric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului
24 luni

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, preparată pentru injectare sau perfuzare a fost demonstrată timp de 48 de ore la 2°C-8°C și timp de 24 de ore de la 15°C până la 25°C, după diluare la o concentrație de la 0,01 mg/ml până la 0,1 mg/ml, cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare până la utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, numai dacă diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la rece (2°C – 8°C).
A se păstra flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I incoloră, cu dop din cauciuc bromobutlic, sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, conținând 1 ml, 2 ml sau 5 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj:

Un flacon care conține 1 ml de soluție
Un flacon care conține 2 ml de soluție
Un flacon care conține 5 ml de soluție

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Inspectare înainte de utilizare

Trebuie utilizate numai soluțiile clare, fără particule vizibile. Medicamentul nu trebuie utilizat în cazul unui recipient deteriorat.

Manipulare și eliminare

Soluțiile injectabile ale medicamentelor citotoxice trebuie preparate de către personal specializat și instruit, obișnuit cu medicamentele utilizate, în condiții care garantează protecția mediului înconjurător și în mod deosebit protecția personalului care manipulează medicamentele. Vincristina nu trebuie manipulată de personalul de sex feminin aflat în condiții de graviditate.

Trebuie evitat orice contact cu lichidul. Soluțiile trebuie preparate într-o zonă specială în care fumatul și consumul de alimente și băuturi sunt interzise. În timpul preparării trebuie utilizată o tehnică de lucru strict aseptică; deoarece sunt necesare măsuri de protecție precum purtarea de mănuși de protecție, mască facială, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. Se recomandă utilizarea unei hote cu flux laminar vertical. În timpul administrării trebuie purtate mănuși. Procesarea deșeurilor trebuie să ia în considerare natura medicamentului.

Dacă soluția vine în contact cu pielea, mucoasele sau ochii, trebuie să clătiți imediat cu multă apă.

Extravazarea trebuie evitată. Dacă apare extravazarea, injectarea trebuie imediat oprită și doza posibil rămasă trebuie injectată într-o venă diferită. Injectarea locală de hialuronidază 250 UI/ml (1 ml subcutanat în jurul leziunii) și aplicarea de căldură moderată la locul extravazării vor facilita dispersarea medicamentului și vor limita la minim disconfortul și posibil celulita. În secția în care se administrează sulfatul de vincristină trebuie să fie disponibil echipamentul de extravazare a citostaticelor din dotarea spitalului.

Vărsăturile, lichidele și dejecțiile biologice eliminate trebuie manipulate cu grijă.

Recipientele sparte trebuie manipulate cu aceleași precauții și considerate deșeuri contaminate.

Deșeurile contaminate trebuie eliminate prin incinerare în containere cu pereți rigizi, marcate adecvat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15935/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025