

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VINCRISTINE Pfizer 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 mg vinkristinsulfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Vincristine Pfizer je bistra, bezbojna, sterilna otopina za injekciju/infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

U kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, vinkristinsulfat je primarno indiciran u liječenju akutne leukemije i malignih limfoma, uključujući Hodgkinovu bolest, limfosarkom i retikulosarkom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Vinkristinsulfat se primjenjuje prema različitim shemama doziranja i u kombinaciji s raznim drugim lijekovima. Kako je raspon između terapijskih i toksičnih koncentracija uzak, a terapijski odgovor promjenjiv, dozu treba pažljivo prilagoditi prema potrebama pojedinog bolesnika. Potrebno je izuzetno pažljivo izračunati i primijeniti dozu vinkristinsulfata jer predoziranje može prouzročiti teške komplikacije i smrt.

Odrasle osobe

Uobičajena doza je 0,4-1,4 mg/m² tjelesne površine jednom tjedno.

Pedijatrijska populacija

Uobičajena doza je 1,5-2,0 mg/m² tjelesne površine jednom tjedno.
U djece tjelesne težine manje od 10 kg, doza je 0,05 mg/kg na tjedan.

Posebne populacije

Bolesnici s opstrukcijom bilijarnog sustava, postojećim neuropatijama i poremećajima funkcije jetre zahtijevaju prilagodbu doze.

U bolesnika s razinama direktnog bilirubina većim od 30 mg/l, doza vinkristinasulfata mora se odmah smanjiti za 50%.

Način primjene

Vinkristinsulfat mora primjenjivati samo osoba s iskustvom u primjeni onkoloških lijekova (vidjeti dio 6.6).

Ovaj lijek je namijenjen **isključivo za intravensku primjenu (i.v.)**, a najčešće se daje u razmacima od tjedan dana.

Vinkristinsulfat se ne smije primjenjivati intramuskularno, supkutano ili intratekalno.

Intratekalna primjena vinkristinsulfata najčešće rezultira smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Izračunata doza otopine vinkristinsulfata smije se primijeniti SAMO kroz venu putem intravenske injekcije (brze intravenske injekcije) ili infuzije (intravenske), ovisno o protokolu liječenja i pod stalnim nadzorom zbog moguće pojave znakova ekstravazacije.

Brza intravenska injekcija

Primjena direktne injekcije u venu (brza intravenska injekcija) ili u intravenski kateter/iglu može trajati približno jednu minutu.

Intravenska infuzija

Injekcija razrijeđenog vinkristinsulfata može se infundirati putem fleksibilnog plastičnog spremnika (npr. vrećice za infuziju) ili u intravensku infuziju obične fiziološke otopine ili otopine glukoze tijekom njezine primjene, što god je prikladnije za bolesnika (vidjeti dio 6.2). Preporučuje se primijeniti otopinu tijekom 5 do 10 minuta nakon razrjeđivanja u vrećici za infuziju od 50 ml (50 ml natrijevog klorida ili kojeg drugog kompatibilnog otapala). Nakon primjene venu treba temeljito isprati. Potrebno je posebno paziti da se izbjegne ekstravazacija jer to može dovesti do lokalne ulceracije.

Kako bi se smanjila mogućnost pojave smrtonosnih pogrešaka u doziranju zbog neispravnog puta primjene, preporučuje se razrjeđivanje vinkristinsulfata u fleksibilnom plastičnom spremniku, a ne u štrcaljki. Na minivrećici treba biti uočljiv tekst „SAMO ZA INTRAVENSKU PRIMJENU – PRIMJENA DRUGIM PUTEVIMA JE SMRTONOSNA“ (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Na štrcaljkama koje sadrže vinkristinsulfat mora biti navedena sljedeća napomena: „SAMO ZA INTRAVENSKU PRIMJENU – PRIMJENA DRUGIM PUTEVIMA JE SMRTONOSNA“.

Uvijek treba provjeriti položaj katetera/igle prije primjene vinkristinsulfata. Ako se primijeti otekline ili neki drugi znak paravenskog istjecanja vinkristinsulfata, primjena se mora odmah prekinuti, a sav preostali sadržaj lijeka primijeniti u drugu venu. Na mjestu istjecanja lijeka potrebno je primijeniti lokalne mjere (hijaluronidaza, lokalno zagrijavanje) kako bi se smanjilo oštećenje i rizik od nastanka celulitisa.

Kad se primjenjuje u kombinaciji s L-asparaginazom, vinkristinsulfat je potrebno dati 12-24 sata prije primjene enzima da se smanji toksičnost.

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU (vidjeti i dio 6.6)

Kao i kod drugih antineoplastičnih lijekova, i ovaj se lijek treba pripremiti od strane stručnog osoblja educiranog za postupanje s citotoksičnim lijekovima. Priprema otopine mora se vršiti u samo za to određenom području (u posebnom digestoru s laminarnim protokom za pripremu citotoksičnih lijekova). Pri tome se moraju koristiti zaštitne maske i rukavice. U slučaju kontakta vinkristinsulfata s kožom ili sluznicom, to se područje mora odmah obilno isprati vodom i sapunom.

Trudnice bi trebale izbjegavati rad s citotoksičnim preparatima kao što je vinkristinsulfat.

Za injiciranje vinkristinsulfata preporučaju se štrcaljke s Luer-Lock nastavkom. Također se preporučuju igle s većim promjerom da se smanji tlak i mogući nastanak plina.

Posebno pripremljene štrcaljke koje sadrže vinkristinsulfat trebaju biti pakirane u omot s navedenim sljedećim tekstom: „**Ne uklanjajte omot do trenutka injiciranja. SAMO ZA INTRAVENSKU PRIMJENU PRIMJENA DRUGIM PUTEVIMA JE SMRTONOSNA**“.

Sav materijal koji je korišten u pripremi otopine vinkristina te sve što je povezano s tjelesnim izlučevinama bolesnika koji su primali vinkristinsulfat, potrebno je zbrinuti u skladu s lokalnim propisima za postupanje s opasnim materijalom.

Postupci u slučaju nehotičnog prolijevanja otopine

U slučaju prolijevanja otopine vinkristinsulfata, potrebno je ograničiti pristup u to područje. Osoblje koje radi na čišćenju tog područja moraju nositi dvostruke lateks-gumene rukavice, masku, zaštitne naočale te zaštitnu odjeću.

Prvo se koriste adsorbirajući ručnici ili granule u svrhu sprječavanja širenja tekućine. Osim navedenog može se upotrijebiti i 5%-tna otopina natrijevog hidroksida. Apsorbirajući materijal i ostala sredstva korištena u čišćenju potrebno je odložiti u nepropusnu plastičnu posudu (kontejner) i odgovarajuće obilježiti. Citotoksični otpad se mora tretirati kao opasan ili toksičan s jasnom oznakom „CITOTOKSIČNI OTPAD ZA SPALJIVANJE NA 1100°C“. Takav se otpad mora spaliti na 1100°C kroz najmanje 1 sekundu. Nakon opisanog postupka kontaminirano područje mora se dalje obilno isprati vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Demijelinizirajući oblik Charcot-Marie-Tooth sindroma
- Radioterapija jetre
- Trudnoća i dojenje
- Bakterijske infekcije
- Intratekalna primjena, koja je obično smrtonosna (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek Vincristine se mora davati pod stalnim nadzorom liječnika koji ima iskustvo s citotoksičnim tvarima i samo u slučajevima kad moguća korist od lijeka nadilazi mogući rizik. Odgovarajuća oprema mora biti dostupna za liječenje bilo kakve moguće komplikacije.

Lijek Vincristine se primjenjuje **samo intravenski (vidjeti dio 4.2)**.

Vinkristinsulfat se ne smije primjenjivati intramuskularno, supkutano ili intratekalno. **Intratekalna primjena je obično smrtonosna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3)**.

Hitna medicinska pomoć nakon nehotične intratekalne primjene

Nakon intratekalne primjene, uklanjanje cerebrospinalne tekućine i ispiranje otopinom Ringerovog laktata, kao i drugim otopinama, ne sprječava ascendentnu paralizu i smrt.

U jedne odrasle osobe, odmah po primjeni intratekalne injekcije, omogućeno je zaustavljanje progresivne paralize uz sljedeće postupke:

1. Izvaditi što više likvora, a da se pritom ne ugrozi sigurnost bolesnika.

2. Isprati otopinom Ringerovog laktata, kontinuirano primjenjivanom putem katetera u lateralni cerebralni ventrikul, brzinom od 150 ml/sat. Tekućinu odstranjivati lumbalnim putem sve dok svježa smrznuta plazma nije dostupna.
3. Svježu smrznutu plazmu u dozi od 25 ml razrijediti u 1 l otopine Ringerovog laktata, te infundirati brzinom od 75 ml/sat. Brzinu infuzije prilagoditi tako da se održava razina proteina u spinalnoj tekućini od 1,5 g/l.
4. Intravenski primijeniti glutamatnu kiselina u dozi od 10 g tijekom 24 sata te nakon toga 500 mg tri puta na dan peroralno tijekom mjesec dana. Pri tome nije potvrđena presudna uloga glutamatne kiseline.

Ekstravazacija

Vinkristinsulfat je vrlo iritirajući i može izazvati jaku lokalnu reakciju u slučaju ekstravazacije. Ako dođe do istjecanja lijeka u okolno tkivo, odmah se mora prekinuti daljnja primjena, a ostatak doze dati u drugu venu. Lokalna primjena hijaluronidaze, uz umjereno zagrijavanje tog područja, koristi se u namjeri da se apsorbira lijek i smanji oštećenje tkiva.

Leukopenija

Leukopenija nije česta posljedica liječenja vinkristinsulfatom, ali i liječnik i bolesnik moraju paziti na znakove moguće komplicirane infekcije. Ako se simptomi infekcije pogoršavaju, treba dobro procijeniti rizik od daljnje primjene vinkristinsulfata.

Kancerogenost, mutagenost i utjecaj na plodnost

Laboratorijska ispitivanja „*in vivo*” i „*in vitro*” nisu pokazala mutageni potencijal vinkristina.

Nisu provedena klinička ispitivanja u ljudi koja bi dokazala utjecaj vinkristinsulfata na plodnost kada se primjenjuje u monoterapiji kod malignih oboljenja.

Klinički dokazi ukazuju na moguću azospermiju i amenoreju u postpubertetskih bolesnika oba spola, podvrnutih polikemoterapiji, uključujući i vinkristinsulfat. U nekih bolesnika, iako ne u svih, te su se pojave povukle mjesecima nakon završetka kemoterapije. Kad se isto liječenje primjenjuje bolesnicima u pretpubertetu, daleko je manje vjerojatno da će azospermija i amenoreja biti trajne.

Sekundarne maligne bolesti

Bolesnici koji su dobivali vinkristinsulfat u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima koji imaju kancerogeni potencijal razvili su sekundarnu malignu bolest. Pri tome nije utvrđena uloga vinkristina. Nije dokazan kancerogeni potencijal vinkristinsulfata primijenjenog intraperitonealno u štakora i miševa, iako je to ispitivanje bilo ograničeno.

Uratna nefropatija

Nakon primjene vinkristinsulfata, zabilježeni su slučajevi akutne uratne nefropatije. Vinkristin ne prolazi krvno-moždanu barijeru u dovoljnoj mjeri. Stoga se za liječenje leukemija središnjeg živčanog sustava moraju primijeniti drugi kemoterapeutici ili drugi načini liječenja.

Neurotoksičnost

Neurološke nuspojave vinkristinsulfata mogu se povećati istodobnom primjenom drugih neurotoksičnih lijekova, radioterapijom kralježnične moždine, pri neurološkim bolestima ili u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

U slučaju smanjene jetrene funkcije ili žutice, doza vinkristinsulfata se treba prilagoditi budući da se on metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči.

Poremećaji respiratornog sustava

Zabilježen je akutni respiratorni distress sindrom nakon istodobne primjene vinka alkaloida s mitomicinom-C. Dispneja se može javiti nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene vinka alkaloida, a može trajati do dva tjedna nakon zadnje primjene mitomicina-C. Može doći do

progresivne dispneje koja zahtijeva dugotrajnu terapiju. U tom slučaju se mora prekinuti daljnje liječenje vinkristinom.

Hematologija

Čini se da je djelotvornost liječenja s vinkristinsulfatom manje povezana s granulocitopenijom nego u slučajevima liječenja s vinblastinsulfatom i drugim onkolitičkim lijekovima. Ispitivanje nuspojava injekcija vinkristinsulfata u svih dobnih skupina uglavnom potvrđuje da na ograničenje doze ima veći učinak neuromuskularna toksičnost u odnosu na toksičnost koštane srži. Međutim, zbog moguće granulocitopenije, liječnik i bolesnik moraju biti na oprezu vezano uz infekcije. Prethodna granulocitopenija nije nužno kontraindikacija za vinkristinsulfat, no ukoliko se razvije za vrijeme liječenja potrebno je pažljivo razmotriti primjenu sljedeće doze.

Druga upozorenja

Posebnu pažnju treba obratiti u slučajevima ishemijske bolesti srca u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

Treba izbjegavati slučajnu kontaminaciju očiju jer vinkristinsulfat djeluje jako iritativno te može uzrokovati ulceraciju rožnice.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alopurinol

Alopurinol može povećati učestalost depresije koštane srži uzrokovane citotoksičnim lijekovima.

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav

Neurotoksičnost vinkristinsulfata se može potencirati istodobnom primjenom drugih lijekova koji djeluju na periferni živčani sustav.

Cjepiva

Budući da vinkristinsulfat može oslabiti normalne obrambene mehanizme organizma, istodobna primjena cjepiva koja sadrže žive viruse, može dovesti do bržeg umnožavanja virusa, većeg broja nuspojava na cjepivo i/ili smanjenog stvaranja protutijela na cjepivo. Također može biti smanjen i odgovor na cjepiva s umrtvljenim virusima.

Cijepljenje bolesnika koji primaju vinkristinsulfat mora biti odobreno od liječnika koji je propisao i provodio liječenje vinkristinsulfatom, nakon detaljne procjene hematološkog statusa. Duljina intervala između prekida terapije koja uzrokuje supresiju imunološkog sustava i oporavka sposobnosti organizma da odgovori na cjepivo, ovisi o raznim čimbenicima; procjenjuje se da varira od 3 mjeseca do 1 godine.

Fenitoin

Uočeno je da istodobna peroralna ili intravenska primjena fenitoina i kombinirane antineoplastične kemoterapije koja sadrži i vinkristinsulfat, smanjuje koncentracije antikonvulziva u krvi te povećava učestalost konvulzija. Dozu treba prilagoditi na temelju izmjerene koncentracije u krvi. Nije poznata uloga vinkristinsulfata u ovoj interakciji. Može biti uzrokovana smanjenom apsorpcijom fenitoina te povećanim metabolizmom i eliminacijom.

Mitomycin-C

U bolesnika koji su istodobno primali mitomicin-C i vinkristinsulfat, opaženi su slučajevi dispneje i teškog bronhospazma. Reakcije mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene vinkristinsulfata i do dva tjedna nakon primjene mitomicina-C (vidjeti dio 4.4).

Radioterapija

Kada se kemoterapija primjenjuje u povezanosti s radioterapijom, primjenu vinkristinsulfata treba odgoditi do završetka radioterapije.

CYP3A4 inhibitori/induktori

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji inhibiraju/induciraju metabolizam lijekova koji se odvija putem jetrenog citokroma P450, posebice putem izoenzima unutar porodice CYP3A ili u bolesnika s poremećajem funkcije jetre. Istodobna primjena vinkristinsulfata s itrakonazolom ili flukonazolom (poznati inhibitori navedenog metaboličkog puta) uzrokuje raniju pojavu i/ili povećanu težinu neuromuskularnih nuspojava; induktore kao što je gospina trava treba primjenjivati s oprezom.

Antipsihotici

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu citotoksičnih agensa i klopapina (povećava se rizik od agranulocitoze).

Nifedipin

Inhibira metabolizam vinkristinsulfata povećavajući rizik njegove toksičnosti (neuropatija, delirij, konvulzije).

Srčani glikozidi

Citotoksični agensi smanjuju apsorpciju digoksin tableta.

Vorikonazol

Iako to nije ispitivano u *in vitro* niti u *in vivo* uvjetima, vorikonazol može povećati koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, uključujući i vinkristinsulfata, i tako dovesti do neurotoksičnosti. Stoga se preporučuje razmotriti prilagođavanje doze vinkristinsulfata.

Miješanje s drugim lijekovima

Vinkristinsulfat se ne smije miješati s drugim lijekovima niti razrjeđivati u otopinama pH vrijednosti izvan raspona od 3,5 do 5,5. Ne smije se miješati ni sa čime drugim osim fiziološke otopine ili otopine glukoze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi koje se liječe vinkristinsulfatom treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću. Zbog potencijala za genotoksičnost, teratogenost i toksični učinak na embrij, bolesnice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze vinkristinsulfata.

Zbog potencijala za genotoksičnost, bolesnike s partnericama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze vinkristinsulfata.

Trudnoća

Vinkristinsulfat može dovesti do oštećenja fetusa kada se primjenjuje u trudnica, iako ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja. Može imati embriotoksično djelovanje te uzrokovati smrtnost embrija u više životinjskih vrsta u dozama koje nisu toksične za gravidnu životinju.

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja vinkristinsulfatom i neko vrijeme nakon liječenja (vidjeti dio „Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena“). Primjena vinkristinsulfata treba se provesti samo u slučajevima kad potencijalna korist od lijeka prevladava potencijalni rizik.

Ako se lijek primjenjuje za vrijeme trudnoće ili bolesnica za vrijeme liječenja vinkristinsulfatom zatrudni, mora joj se objasniti potencijalni štetni učinak lijeka na plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vinkristinsulfat u majčino mlijeko. S obzirom na potencijal za razvoj ozbiljnih nuspojava kod dojenčadi, potrebno je savjetovati majku da ne doji za vrijeme liječenja vinkristinsulfatom i 1 mjesec nakon primljene zadnje doze liječenja ili da prekine liječenje tijekom dojenja, uzimajući u obzir važnost primanja lijeka za majku.

Plodnost

Na temelju kliničkih izvješća, plodnost muškaraca i žena može biti ugrožena (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se savjetovanje muškaraca i žena o očuvanju plodnost prije liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza da vinkristinsulfat utječe na intelektualne ili psihomotorne sposobnosti. Ipak bi trebalo savjetovati bolesniku koji prima kemoterapiju da izbjegava rad sa strojevima za vrijeme trajanja liječenja.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su u pravilu reverzibilne i povezane s dozom.

Najčešća nuspojava je alopecija, a najproblematičnije su one neuromuskularnog podrijetla.

Kada se primijeni jedna tjedna doza lijeka, nuspojave granulocitopenija, neuropatska bol i konstipacija kratko traju (manje od 7 dana). Kad se doza lijeka smanji, ove nuspojave se smanjuju ili nestaju. Čini se da se povećavaju ako se ukupna količina lijeka daje u podijeljenim dozama. Druge nuspojave, kao što su alopecija, gubitak osjeta, parestezija, otežan hod, hod kod kojeg svaki korak ima zvuk udarca, ataksija, gubitak dubokih refleksa tetiva i slabost u mišićima, mogu trajati barem dok se primjenjuje terapija. U mnogim slučajevima, nestaju oko šestog tjedna nakon prestanka terapije, ali opća senzomotorička disfunkcija može postati progresivno sve teža s kontinuiranom terapijom.

Zabilježene nuspojave navedene su u nastavku prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$; $\geq 10\%$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$; $\geq 1\%$ i $< 10\%$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$; $\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$; $\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$; $< 0,01\%$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija ^a , anemija					Granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava						Anafilaktička reakcija ^b , angioedem ^b
Endokrini poremećaji						Neadekvatno izlučivanje

H A L M E D
18 - 07 - 2024
O D O B R E N O

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
						antidiuretskog hormona ^c
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiponatrijemija, smanjen apetit					Dehidracija, hiperuricemija ²
Poremećaji živčanog sustava ^d	Kljenut peronealnog živca ^e , parestezija		Koma			Paraliza, konvulzije ^f , kljenut više kranijalnih živaca ^g , gubitak osjeta, arefleksija, neuralgija, bol u žlijezdama slinovnicama, ozljeda živaca, nistagmus, ataksija, poremećaj ravnoteže, poremećaj hoda, omaglica, glavobolja
Poremećaji oka						Prolazna sljepoća, atrofija očnog živca ^h
Poremećaji uha i labirinta						Gluhoća ⁱ , vrtoglavica
Srčani poremećaji						Infarkt miokarda ^j , koronarna bolest srca ^j
Krvožilni poremećaji						Hipotenzija, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Orofaringalna bol				Akutni respiratorni distress sindrom ² , bronhospazam ²
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija ^k , bol u abdomenu, povraćanje, mučnina	Paralitički ileus ^l , proljev				Intestinalna perforacija, gastrointestinalna nekroza, ulceracije usne šupljine
Poremećaji jetre i žuči						Venookluzivna bolest jetre ^{2,m}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija					Osip ^b

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija, Bol u kostima	Bol u čeljusti				Atrofija mišića, bol u ekstremitetima, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna retencija ⁿ				Uratna nefropatija ² , poliurija, dizurija, atonični mokraćni mjehur
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						Pireksija, reakcije na mjestu injiciranja
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine					

- a. Ako je trombocitopenija prisutna u početku liječenja, može zapravo doći do poboljšanja prije pojave remisije srži.
- b. Zabilježena u bolesnika koji primaju vinkristinsulfat u sklopu režima kemoterapije s više lijekova.
- c. Manifestira se jakim izlučivanjem natrija u mokraći uz hiponatrijemiju, bolesti bubrega ili nadbubrežne žlijezde, hipotenziju i dehidraciju.
- d. Često ograničena dozom lijeka.
- e. Manifestira se padanjem stopala i šepanjem.
- f. Često uz hipertenziju.
- g. Posebno zahvaća ekstraokularne i laringealne mišiće.
- h. Uz sljepoću.
- i. Privremena ili trajna.
- j. Zabilježen u vezi s kemoterapijskim kombinacijama koje su uključivale vinkristinsulfat koji su primali bolesnici prethodno liječeni zračenjem sredoprsja.
- k. Konstipacija se može javiti u obliku impakcije u gornjem dijelu crijeva, a tijekom liječničkog pregleda može se utvrditi da je rektum prazan.
- l. Paralitički ileus može se pojaviti posebno kod male djece. Ileus će biti reverzibilan nakon privremenog prekida primjene vinkristinsulfata te uz liječenje simptoma.
- m. Naročito u djece.
- n. Primjena ostalih lijekova za koje je poznato da uzrokuju urinarnu retenciju (posebno u starijih) treba se, ako je moguće, prekinuti u prvih nekoliko dana nakon primjene vinkristinsulfata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nuspojave nakon primjene vinkristinsulfata su ovisne o dozi.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 18 - 07 - 2024 ODOBRENO</p>
--

U djece mlađe od 13 godina došlo je do smrtnog ishoda pri dozama 10 puta većim od preporučenih. U ovoj skupini bolesnika može doći do teških nuspojava nakon doza od 3-4 mg/m².

Odrasli mogu osjetiti teške simptome nakon jedne doze od 3 mg/m² ili više (vidjeti dio 4.8).

Suportivne mjere moraju uključiti sljedeće:

1. prevenciju nuspojava uzrokovanih prekomjernim izlučivanjem antidiuretskog hormona (uključuje restrikciju unosa tekućine i primjenu diuretika koji djeluju na razini Henleove petlje i distalnih tubula);
2. primjenu antikonvulziva;
3. primjenu klizme ili laksativa u svrhu prevencije ileusa (u nekim slučajevima potrebna je dekompresija probavnog sustava);
4. praćenje kardiovaskularnog sustava;
5. svakodnevno kontroliranje krvne slike, kao indikatora potrebe za transfuzijom.

Pojedinačni slučajevi ukazuju na to da primjena folne kiseline može biti korisna. Preporuča se primijeniti 100 mg folne kiseline intravenski svaka 3 sata tijekom 24 sata, a nakon toga svakih 6 sati kroz najmanje sljedećih 48 sati. Koncentracije vinkristinsulfata u tkivima, određene prema farmakokinetičkim podacima, ostaju značajno povišene kroz najmanje 72 sata. Liječenje folnom kiselinom ne smanjuje potrebu za gore navedenim suportivnim mjerama.

Nema objavljenih kliničkih podataka o posljedicama oralne primjene vinkristinsulfata.

U slučaju oralne primjene vinkristinsulfata, potrebno je isprazniti želudac te peroralno primijeniti aktivni ugljen i laksativ.

Budući da se samo male količine lijeka pojavljuju u dijalizatu, smatra se da hemodijaliza nije korisna u slučajevima predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), vinka alkaloidi.
ATK oznaka: L01CA02

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja vinkristinsulfata još nije određen. Čini se da utječe na staničnu mitozu, interferirajući s mikrotubularnim proteinima mitotičkog vretena i uzrokujući zastoj diobe stanica tijekom metafaze. Specifičan je za M-fazu staničnog ciklusa.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Vinkristinsulfat se mora primjenjivati intravenskom injekcijom ili infuzijom jer je inaktivan ako se primjeni oralno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, vinkristinsulfat se brzo raspodjeljuje u tkivima. Značajno se veže za proteine plazme (75%) te se koncentrira u trombocitima. Vinkristinsulfat vrlo slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Metabolizam

Vinkristinsulfat se značajno metabolizira u jetri.

Eliminacija

Glavni put eliminacije se odvija putem žuči i fecesa. Oko 80% primijenjene doze vinkristinsulfata pojavljuje se u fecesu, a 1012% se izlučuje u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Intraperitonealna LD₅₀ vinkristina kod miševa je 4,7 mg/kg, dok intravenska LD₅₀ iznosi 3 mg/kg. Kod štakora intraperitonealna LD₅₀ iznosi 1,2 mg/kg. Ispitivanjem utjecaja pojedinačne doze vinkristina intraperitonealnim putem na plodnost miševa u devetom danu trudnoće, odnosno štakora u osmom danu trudnoće, uočena je povećana reapsorpcija fetusa i malformacije mladunčadi.

Budući da se vezuje za tubulin na klasični način, primarni način djelovanja vinkristina je aneugenost, ali pri većim dozama i duljim intervalima doziranja, ne može se isključiti izražavanje klastogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
sulfatna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Vinkristinsulfat se ne smije miješati s drugim lijekovima.
Otopine vinkristinsulfata i furosevida se trenutno talože. Druge inkompatibilnosti nisu prijavljene. Preporuča se da je pH otopine vinkristinsulfata između 3,5 i 5,5.
Ne smije se miješati s drugim otopinama, osim s otopinom natrijevog klorida i glukoze.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i na temperaturi od 25 °C kada se lijek Vincristine razrijedi s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5 %-tnom otopinom glukoze u infuzijskim vrećicama i zaštiti od svjetlosti. Ako se čuva na normalnoj svjetlosti na temperaturi od 25 °C nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5 %-tnom otopinom glukoze, razrijeđeni lijek je stabilan tijekom 8 sati odnosno 4 sata.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Lijek Vincristine ne sadrži konzervanse. Stoga je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u staklenoj bočici, 5 bočica u kutiji.
1 ml otopine u staklenoj bočici, 1 bočica u kutiji.

H A L M E D
18 - 07 - 2024
ODOBRENO

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne smije se dodavati tekućina u bočicu prije prikupljanja doze. Potrebno je pažljivo dozirati prikupljenu otopinu vinkristinsulfata, koristeći točno baždarenu injekciju. Ne dodavati tekućinu u bočicu radi pokušaja njezinog potpunog pražnjenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-235836603

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.12.2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. srpnja 2024.

H A L M E D
18 - 07 - 2024
ODOBRENO