

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 1 mg Vincristinsulfat.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 2 mg Vincristinsulfat.

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 5 mg Vincristinsulfat.

1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Vincristinsulfat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung, die außer Gasbläschen keine Partikel enthält.

Der pH-Wert beträgt 3,5-5,5, die Osmolalität ca. 600 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:

- akuter lymphatischer Leukämie
- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
- multiplem Myelom
- soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom, embryonalem Rhabdomyosarkom, primitiven neuroektodermalen Tumoren (Medullablastom und Neuroblastom), Wilms-Tumor und Retinoblastom
- idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP). Patienten mit einer echten ITP, die gegenüber Splenektomie und einer kurzzeitigen Behandlung mit Adrenokortikoiden therapierefraktär ist, sprechen vielleicht auf Vincristin an. Als Primärtherapie für diese Erkrankung wird dieses Arzneimittel jedoch nicht empfohlen. Bei einigen Patienten führte die Gabe von Vincristin in der empfohlenen wöchentlichen Dosis über 3 bis 4 Wochen zur dauerhaften Remission. Wenn ein Patient nach 3 bis 6 Anwendungen nicht anspricht, ist es unwahrscheinlich, dass er von der Gabe weiterer Dosen profitieren wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

VINCRISTINSULFAT DARF NUR INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN - BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH!

Siehe Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Dosierung

Die zu injizierende Dosis ist mit größter Sorgfalt zu berechnen und zu verabreichen, weil eine Überdosierung schwerwiegende und sogar tödliche Wirkungen haben kann. Bei Monotherapie ist die Dosis in Abständen von einer Woche zu verabreichen. Bei Kombination mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln hängt die Dosisfrequenz vom Therapieprotokoll ab.

Die übliche Dosis beträgt:

Erwachsene

Für Erwachsene beträgt die übliche Dosis 1,4 mg/m² (höchstens 2 mg) einmal wöchentlich.

Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung

teva

Die Dosis von Vincristinsulfat sollte mit äußerster Vorsicht berechnet und verabreicht werden, da eine Überdosierung schwere und sogar tödliche Folgen haben kann.

Die Dosis sollte nicht über die Menge hinaus erhöht werden, die einen therapeutischen Nutzen erzielt. Im Allgemeinen sollte die Einzeldosis 2 mg nicht überschreiten, und vor jeder Verabreichung sollte ein weißes Blutbild angefertigt werden.

Kinder

Kinder tolerieren eine höhere Dosis: Für Kinder, die mehr als 10 kg wiegen, ist die übliche Dosis 1,5-2,0 mg/m² einmal wöchentlich.

Kinder, die 10 kg oder weniger wiegen, erhalten als übliche Anfangsdosis 0,05 mg/kg einmal wöchentlich.

Hinweis: Bei Säuglingen wird die Dosis nach dem individuellen Körpergewicht berechnet (nicht nach der Körperoberfläche). Das Verhältnis zwischen Körperoberfläche und Körpergewicht ist bei Säuglingen ungünstig, und nach einer Chemotherapie bei akuter Leukämie können im Vergleich zu älteren Kindern ausgeprägte neurologische und hepatische Nebenwirkungen auftreten.

Ältere Patienten

Auch für ältere Patienten ist die normale Erwachsenendosis geeignet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion oder mit einem direkten Serumbilirubinwert über 3 mg/100 ml (51 µmol/l) wird empfohlen, die Vincristinsulfat-Dosis um 50 % zu reduzieren. Da Vincristin in der Leber verstoffwechselt und über die Galle ausgeschieden wird, werden für Patienten mit obstruktiver Gelbsucht oder einer anderen Leberfunktionsstörung reduzierte Dosen empfohlen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, die die biliäre Exkretion vermindert, können Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

Wenn sich eine schwerwiegende Neurotoxizität bemerkbar macht, darf Vincristinsulfat, vor allem bei Paresen, nicht angewendet werden. Wenn die Beschwerden nach Absetzen der Behandlung mit Vincristinsulfat abnehmen, kann die Behandlung mit 50 % der Dosis wieder aufgenommen werden.

Art der Anwendung

Vincristinsulfat darf nur unter strenger Kontrolle von Ärzten angewendet werden, die in der Therapie mit zytotoxischen Arzneimitteln erfahren sind.

Eine intrathekale Verabreichung von Vincristin führt zu Neurotoxizität mit tödlichem Ausgang. Vincristinsulfat wird intravenös mittels einer Infusion oder als Bolusinjektion von mindestens einer Minute Dauer über eine laufende Infusion appliziert.

Vorsicht: Es ist extrem wichtig, dass die Nadel exakt in der Vene liegt, bevor mit der Injektion des Arzneimittels begonnen wird.

Eine Infiltration des subkutanen Gewebes ist sorgfältig zu vermeiden. Paravasation während einer intravenösen Verabreichung von Vincristinsulfat kann zu erheblicher Reizung führen (siehe Abschnitt 4.4). Die Vene ist nach der Gabe von Vincristinsulfat gründlich durchzuspülen, um einer Gefäßreizung vorzubeugen.

4.3 Gegenanzeigen

Vincristinsulfat ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Charcot-Marie-Tooth-Syndrom in der demyelinisierenden Form)
- schwerer Leberfunktionsstörung
- Verstopfung und drohendem Ileus, besonders bei Kindern
- Strahlentherapie unter Einbeziehung der Leber.

Besonders sorgfältig zu beachten sind auch die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ aufgeführten Hinweise.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vincristinsulfat darf nur unter strenger Kontrolle von Ärzten angewendet werden, die in der Therapie mit zytotoxischen Arzneimitteln erfahren sind.

Spritzen, die dieses Arzneimittel enthalten, müssen folgendes Etikett tragen:

„VINCRISTIN AUSSCHLIESSLICH ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG - BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH!“.

Unbeabsichtigte intrathekale Verabreichung

Nach versehentlich intrathekaler Applikation muss sofort neurochirurgisch interveniert werden, um einer aufsteigenden Lähmung, die zum Tod führt, vorzubeugen.

Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung

teva

Bei einer sehr kleinen Zahl von Patienten konnte die lebensbedrohliche Lähmung mit Todesfolge abgewendet werden, jedoch kam es zu verheerenden neurologischen Folgeerscheinungen mit unvollständiger späterer Rückbildung.

Wenn Vincristin fälschlich intrathekal gegeben wurde, muss entsprechend dem publizierten Vorgehen in den Fällen, in denen die Patienten überlebten, **sofort nach der Injektion** mit der folgenden Behandlung begonnen werden:

1. Entfernung von soviel Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor), wie über einen lumbalen Zugang risikolos möglich ist.
2. Einbringen eines Epiduralkatheters in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und Liquorspülung mit Ringer-Lactat-Lösung.
3. Gefrorenes Frischplasma ist anzufordern und, sobald es zur Verfügung steht, sind 25 ml davon auf 1 Liter Ringer-Lactat-Lösung zuzusetzen.
4. Einbringen eines intraventrikulären Drains oder Katheters durch einen Neurochirurgen und Fortsetzen der Liquorspülung, dabei den Liquor über den lumbalen Zugang, der mit einem geschlossenen Drainagesystem verbunden ist, entfernen. Die Ringer-Lactat-Lösung wird in kontinuierlicher Infusion mit 150 ml/h gegeben, oder mit 75 ml/h, wenn wie oben beschrieben gefrorenes Frischplasma zugesetzt wurde.

Die Infusionsgeschwindigkeit wird so eingestellt, dass die Proteinkonzentration im Liquor 150 mg/dl beträgt.

Zusätzlich wurden auch folgende Maßnahmen angewendet, die möglicherweise aber nicht essentiell sind:

- Intravenöse Bolusinjektion von 100 mg Folsäure, anschließend Infusion mit einer Rate von 25 mg/h über 24 Stunden, gefolgt von 25 mg-Bolusinjektionen alle 6 Stunden über eine Woche.
- Intravenöse Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 Stunden, anschließend orale Gabe von dreimal täglich 500 mg über einen Monat.
- Intravenöse Infusion von 50 mg Pyridoxin über 30 Minuten alle 8 Stunden.

Welche Rolle diese Maßnahmen für eine Reduktion der Neurotoxizität spielten, ist unklar.

Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten

Es ist darauf zu achten, dass Vincristinsulfat nicht mit den Augen in Berührung kommt. Dies kann zu einer schweren Reizung oder zu einem Hornhautgeschwür führen (vor allem, wenn das Arzneimittel mit Druck appliziert wurde). Wenn es zum Augenkontakt gekommen ist, müssen die Augen sofort mit sehr viel Wasser gespült werden. Bei anhaltender Augenreizung sollte der Patient einen Arzt oder einen Augenarzt aufsuchen. Bei versehentlichem Hautkontakt muss man die Haut mit reichlich Wasser abspülen, anschließend mit einer milden Seife waschen und noch einmal gründlich spülen.

Paravasat

Paravasate müssen vermieden werden. Kommt es doch zur Paravasation, muss die Injektion sofort abgebrochen werden; der eventuell noch vorhandene Dosisrest ist in eine andere Vene zu injizieren. Eine lokale Injektion von Hyaluronidase 250 IE/ml (die Läsion mit 1 ml subkutan umspritzen) und Anwendung mäßiger Wärme an der Paravasationsstelle können das Abdiffundieren der Substanz fördern und zur Beschränkung der Beschwerden und einer möglichen Cellulitis auf ein Minimum beitragen. Auf einer Station, auf der Vincristinsulfat verabreicht wird, muss das Notfallset der Klinik für Zytostatika-Paravasate verfügbar sein.

Myelotoxizität

Da eine Leukopenie auftreten kann, müssen sowohl der Arzt als auch der Patient auf eventuelle Infektionen achten. Bei Auftreten einer Leukopenie sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen; u. a. ist der Zeitpunkt der nächsten Verabreichung von Vincristinsulfat sorgsam abzuwägen. Vor Verabreichung jeder Dosis ist ein großes Blutbild anzufertigen.

Wegen der erhöhten Gefahr einer Leukopenie und einer Thrombozytopenie müssen Patienten, bei denen durch eine frühere Therapie oder die Krankheit selbst die Knochenmarkfunktion unterdrückt ist, engmaschiger kontrolliert werden.

Neurotoxizität

Besondere Aufmerksamkeit ist Patienten mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen zu widmen. Patienten, die Vincristin in Kombination mit anderen potentiell neurotoxischen Arzneimitteln erhalten, müssen sorgfältig beobachtet werden.

Der neurotoxische Effekt von Vincristinsulfat kann sich zu dem anderer neurotoxischer Wirkstoffe addieren, oder auf Grund einer Bestrahlung des Rückenmarks oder einer neurologischen Erkrankung verstärkt sein. Ältere Patienten können für die neurotoxischen Effekte von Vincristinsulfat anfälliger sein.

Wechselwirkung mit Azol-Antimykotika

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, dem Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) sowie paralytischem Ileus, in Verbindung gebracht. Azol-Antimykotika sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die Vincristin erhalten und für die es keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen gibt (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung kann zu einer erhöhten Kreislaufkonzentration von Vincristin und verlängerter Plasmahalbwertszeit mit verstärkten Nebenwirkungen führen, weil Vincristin überwiegend in der Leber verstoffwechselt wird.

Vincristin sollte nicht an Patienten verabreicht werden, die eine Strahlentherapie erhalten, wenn das Strahlenfeld die Leber einschließt.

Die Leber- und Nierenfunktion, das Blutbild und die neurologischen Funktionen sollten vor Therapiebeginn und während der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus überprüft werden. Bei Anzeichen einer Knochenmarkdepression sollte die nächste Dosis erst nach sorgfältiger Beurteilung des klinischen Bildes gegeben werden. Das Gleiche gilt für das Auftreten von neurologischen Symptomen, da sich bei Fortsetzung der Behandlung schwere Neuropathien entwickeln können.

Patienten, die eine Chemotherapie mit Vincristin in Kombination mit Tumortherapeutika mit bekannter Karzinogenität erhielten, entwickelten sekundäre Malignome. Ob und wie Vincristin an deren Entwicklung beteiligt ist, ist nicht bekannt.

Empfohlen werden Maßnahmen zur Vorbeugung von Verstopfung, z. B. eine entsprechende Ernährung und der Gebrauch von Laxantien, insbesondere Lactulose.

Vincristin ist bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen mit Vorsicht anzuwenden.

Bei akuter Leukämie kann es während der Remissionsinduktion zu einer akuten Erhöhung der Serum-Harnsäurespiegel kommen; deshalb sollte der Serum-Harnsäurespiegel während der ersten 3-4 Behandlungswochen häufig gemessen werden oder geeignete Maßnahmen zur Vermeidung einer Harnsäure-Neuropathie ergriffen werden.

Während der Behandlung und bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen (siehe auch Abschnitt 4.6).

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die allen zytotoxischen Arzneimitteln gemeinsam sind

Da bei Tumorerkrankungen das Thromboserisiko erhöht ist, werden häufig Antikoagulantien eingesetzt. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Blutgerinnung während Krankheiten und eventuelle Wechselwirkungen zwischen oralen Vitamin-K-Antagonisten und antineoplastischen Chemotherapeutika erfordern eine häufigere INR (International Normalised Ratio)-Kontrolle, wenn der Patient mit oralen Gerinnungshemmern behandelt werden soll.

Hemmstoffe der Cytochrom-P450-Isoenzyme und des P-Glycoproteins

Vinca-Alkaloide werden über die Cytochrom-P450-3A4-Isoenzyme (CYP3A4) verstoffwechselt und sind Substrat für P-Glycoprotein. Daher können die Plasmakonzentrationen von Vincristin ansteigen, wenn gleichzeitig CYP3A4- und P-Glycoproteininhibitoren verabreicht werden wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Cyclosporin, Nifedipin und Nefazodon.

Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol und Vincristin war mit früher eintretenden und/oder mit erhöhtem Schweregrad auftretenden neuromuskulären Nebenwirkungen verbunden, wahrscheinlich bedingt durch die Blockade des Vincristinmetabolismus.

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol und Fluconazol) mit Vincristin kann die Plasmakonzentrationen von Vincristin erhöhen, was zu einem frühzeitigen Auftreten und/oder einem erhöhten Schweregrad der Neurotoxizität und anderer Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Azol-Antimykotika bei Patienten, die Vincristin erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und nur angewendet werden, wenn keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen oder wenn der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken der Kombination überwiegt. Patienten sollten bei gleichzeitiger Anwendung engmaschig auf unerwünschte Wirkungen überwacht werden.

Nifedipin

Die mögliche Wechselwirkung zwischen Vincristinsulfat und Kalziumkanalblockern, insbesondere Nifedipin, sollte beachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Vincristinsulfat und Nifedipin kann zu einer Verringerung der Plasmaclearance von Vincristinsulfat führen, wodurch das Risiko einer erhöhten Toxizität besteht.

Phenytoin und Fosphenytoin

Berichten zufolge senkte die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und antineoplastischen Chemotherapeutika-Kombinationen, u. a. Vincristin, die Blutspiegel von Phenytoin und steigerte den prokonvulsiven Effekt. Diese Kombination wird nicht empfohlen. Wenn sie nicht zu vermeiden ist, muss die Dosis auf der Basis der gemessenen Blutspiegel angepasst werden.

Andere Zytostatika

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Zytostatika sind möglich und können zu einer Verstärkung der therapeutischen und der toxischen Effekte führen. Die gleichzeitige Anwendung von Vincristin mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln, z. B. Doxorubicin (vor allem in Kombination mit Prednison), kann die Knochenmarkdepression verstärken.

Asparaginase/Isoniazid und andere neurotoxische Arzneimittel

Wenn Vincristin in Kombination mit L-Asparaginase verwendet wird, sollte Vincristin 12-24 Stunden vor der Verabreichung von L-Asparaginase gegeben werden, da eine Verringerung der hepatischen Clearance von Vincristinsulfat zu kumulativer Hepatotoxizität führen kann.

Aufgrund der Neurotoxizität von Vincristinsulfat sollten andere potenziell neurotoxische Arzneimittel, wie z. B. Ciclosporin und Isoniazid, nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Impfstoffe/abgetötete Viren

Da durch die Behandlung mit Vincristin das normale Immunsystem eventuell supprimiert ist, kann die körpereigene Antikörperbildung als Reaktion auf den Impfstoff geschwächt sein. Wie lange es dauert, bis sich der Körper nach dem Absetzen von immunsuppressiven Arzneimitteln genügend erholt hat, um auf den Impfstoff zu reagieren, hängt von Stärke und Art des Immunsuppressivums, der vorliegenden Krankheit und weiteren Faktoren ab; Schätzungen geben zwischen 3 Monaten und einem Jahr an.

Impfstoffe/lebende Viren

Da durch die Behandlung mit Vincristin das normale Immunsystem eventuell supprimiert ist, kann es bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem Lebendvirus-Impfstoff zu verstärkter Replikation und verstärkten Nebenwirkungen der Virusvakzine kommen, und/oder zu verminderter Antikörperbildung als Reaktion auf den Impfstoff. Diese Patienten dürfen nur mit größter Vorsicht nach sorgfältiger Beurteilung des hämatologischen Status und nur mit Billigung des behandelnden Arztes geimpft werden. Wie lange es dauert, bis sich der Körper nach dem Absetzen von immunsuppressiven Arzneimitteln genügend erholt hat, um auf den Impfstoff zu reagieren, hängt von Stärke und Art des Immunsuppressivums, der vorliegenden Krankheit und weiteren Faktoren ab; Schätzungen geben zwischen 3 Monaten und einem Jahr an. Leukämiepatienten in Remission dürfen bis mindestens drei Monate nach ihrer letzten Chemotherapie keine Lebendvirus-Vakzine erhalten.

Digoxin

Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, kann die Absorption von Digoxin verringert sein. Daher wirkt bei einigen Patienten die Digoxintherapie eventuell schwächer. Derartige Kombinationen müssen daher mit Vorsicht gegeben werden; eventuell ist eine Korrektur der Digoxindosis erforderlich.

Mitomycin C

Es kann zu akuten pulmonalen Reaktionen kommen.

Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann die periphere Neurotoxizität von Vincristin verstärken.

Ciclosporin, Tacrolimus

Extreme Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation ist möglich.

Andere

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vincristin und koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF, GM-CSF) wurde häufiger über atypische Neuropathien mit Stechen oder Brennen in den distalen Extremitäten berichtet.

Bei Patienten mit einem Wilms-Tumor wurde unter der Kombination von Vincristin und Dactinomycin über schwerwiegende Lebertoxizität berichtet.

In Kombination mit Bleomycin kann Vincristin dosisabhängig ein Raynaud-Syndrom verursachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen nur sehr begrenzte Daten in Bezug auf die Anwendung von Vincristin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Teratogenität und andere Formen von Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grund von Ergebnissen aus tier-experimentellen Studien und der Pharmakodynamik der Substanz darf Vincristin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, vor allem nicht im ersten Trimenon. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Vincristin muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus aufgeklärt werden.

Während der Behandlung und über 6 Monate nach Absetzen des Arzneimittels müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten sichere Verhütungsmethoden anwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung muss die Patientin über die Risiken für das Ungeborene aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden.

Vincristin kann genotoxisch wirken. Daher sollte eine genetische Beratung in Erwägung gezogen werden, wenn es während der Therapie mit Vincristin zu einer Schwangerschaft kommt; diese wird auch Patienten mit Kinderwunsch nach einer Therapie empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vincristin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Das Stillen muss während der Behandlung mit Vincristinsulfat unterbrochen werden.

Fertilität

Eine Behandlung mit Vincristin kann zu irreversibler Infertilität führen. Es hängt vom Alter des Patienten und von der verabreichten Dosis ab, ob die Infertilität reversibel ist.

Häufig wurde Azoospermie bei Männern beobachtet, die mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin und Prednison mit Cyclophosphamid oder Mechlorethamin und Procarbazin behandelt wurden. Weniger häufig wurde bei Frauen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, zu deren Bestandteilen Vincristin gehörte, eine Amenorrhoe beobachtet.

Patienten müssen über die zukünftigen Fertilitätsaussichten aufgeklärt werden. Männliche Patienten müssen hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf Grund der (neurologischen und gastrointestinalen) Nebenwirkungen kann dieses Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen reversibel und dosisabhängig. Die wichtigsten toxischen Wirkungen von Vincristin hängen mit dem Zentralnervensystem zusammen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Neurotoxizität und Alopezie; die Nebenwirkungen, die am meisten beeinträchtigen, sind neuromuskulären Ursprungs.

Die Nebenwirkungen können bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aufgrund eines verminderten Stoffwechsels und einer verzögerten Ausscheidung über die Galle stärker ausgeprägt sein.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit aufgelistet, die häufigsten zuerst, wobei folgendes gilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Therapiebedingte sekundäre Tumorerkrankungen.

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Vincristin und anderen zytotoxischen Arzneimitteln mit bekannter Karzinogenität erhielten, entwickelten sekundäre Malignome.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig

Temporäre Thrombozytose.

Gelegentlich

Schwere Knochenmarkdepression, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig

Akutes Auftreten von Atemnot und Bronchospasmen, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können. Diese Symptome wurden nach Gabe von Vinca-Alkaloiden (wie z. B. Vincristin) beobachtet, besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von Mitomycin. Die Reaktion kann wenige Minuten bis Stunden nach Gabe eines Vinca-Alkaloids oder bis zu 2 Wochen nach einer Mitomycin-Gabe eintreten.

Selten

Allergische Reaktionen, z. B. Anaphylaxie, Hautausschlag und Ödem, die möglicherweise mit der Vincristin-Therapie zusammenhängen, wurden bei Patienten beobachtet, die Vincristin als Teil einer Mehrfachchemotherapie erhielten.

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Toxizität ist die wichtigste Nebenwirkung von Vincristin. Die Neurotoxizität ist dosis- und altersabhängig. Als Folge der Neurotoxizität kann es auch zu Obstipation und Ileus kommen (siehe „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“).

Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung



Häufig

Die häufigste neurotoxische Nebenwirkung ist periphere Neuropathie (sensomotorisch gemischt), die bei fast allen Patienten auftritt. Oft entwickeln sich neuromuskuläre Nebenwirkungen in einer bestimmten Abfolge. Zu Beginn treten nur sensorische Störungen und Parästhesien auf. Bei fortgesetzter Behandlung kann es zu Nervenschmerzen (u. a. im Unterkiefer und in den Hoden) und darüber hinaus zu motorischen Problemen kommen. Über den Verlust tiefer Sehnenreflexe, Fallfuß, Muskelschwäche, Ataxie und Paralyse wurde im weiteren Verlauf der Therapie berichtet. Es können Hirnnerven betroffen sein, u. a. mit isolierter Parese und/oder Paralyse von Muskeln, die von einem Kranialnerven gesteuert werden, ohne dass sich anderswo eine Muskelschwäche zeigt.

Hirnnervenlähmungen und Muskelschwäche im Larynx können zu Heiserkeit und Stimmbandparese führen, auch zur potentiell lebensbedrohlichen bilateralen Stimmbandlähmung. Schwäche der äußeren Augenmuskulatur kann Ptose verursachen; es kann zu Optikus- und extraokularer Neuropathie kommen. Über vorübergehende Rindenblindheit wurde berichtet. Vincristin verursacht auch autonome Toxizität und Toxizität im zentralen Nervensystem, allerdings seltener als periphere Neuropathie. Doppelbilder und Optikusatrophie werden beobachtet.

Gelegentlich

Bei wenigen Patienten, die Vincristinsulfat erhielten, wurden Krämpfe, oft mit Hypertonie einhergehend, registriert. Bei Kindern wurde vereinzelt über Krampfanfälle mit anschließendem Koma berichtet. Vincristin verursacht autonome Toxizität und ZNS-Toxizität, allerdings seltener als periphere Neuropathie.

ZNS-Wirkungen sind z. B. Bewusstseinsveränderungen und psychische Veränderungen wie Depression, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen.

Nicht bekannt

Leukoenzephalopathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich

Taubheit

Herzerkrankungen

Gelegentlich

Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt.

Erkrankungen der Koronargefäße und Herzinfarkt traten bei Patienten auf, die mit einer Kombinationschemotherapie mit Vincristin behandelt wurden und die zuvor eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten hatten.

Selten

Hypertonie und Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig

Schwere Bronchospasmen und Dyspnoe wurden unter Vinca-Alkaloiden beobachtet, die zum Teil in einer Kombination mit Mitomycin C angewendet wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen. Verstopfung kann Resultat einer Koprostase in oberen Darmabschnitten bei leerem Rektum sein. Dabei können kolikartige Bauchschmerzen auftreten.

Gelegentlich

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Anorexie, Diarrhoe, paralytischer Ileus. Paralytischer Ileus kann besonders bei jüngeren Kindern auftreten.

Selten

Entzündung der Mundschleimhaut, Darmnekrose und/oder -perforation.

Sehr selten

Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten

Veno-okklusive Erkrankung der Leber, besonders bei Kindern.

Vincristinsulfat-TEVA[®] 1 mg/ml Injektionslösung

teva

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig

Alopezie (reversibel nach Beendigung der Anwendung von Vincristin).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei älteren Patienten müssen Medikamente, die eine Harnretention verursachen können, in den ersten Tagen nach der Verabreichung von Vincristin vorübergehend abgesetzt werden.

Gelegentlich

Polyurie, Dysurie, Harnretention infolge Blasenatonie, Hyperurikämie, Harnsäurenephropathie.

Selten

SIADH-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion). Das Syndrom könnte mit der Neurotoxizität des Arzneimittels zusammenhängen, möglicherweise auf Grund einer direkten Hypothalamuswirkung. Bei diesen Patienten tritt Hyponatriämie mit erhöhter Natriumausscheidung im Harn auf - ohne erkennbare Funktionsstörung der Niere oder Nebenniere -, Hypotonie, Dehydratation, Azotämie oder Ödem. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann die Hyponatriämie und den Natriumverlust über die Nieren abschwächen.

Sehr selten

Inkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Irreversible Unfruchtbarkeit nach Chemotherapie mit Vincristin tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf.

Häufig

Azoospermie beobachtet man bei Männern, die mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin und Prednison mit Cyclophosphamid oder Mechlorethamin und Procarbazin behandelt wurden.

Gelegentlich

Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Reizung an der Einstichstelle.

Gelegentlich

Fieber, Venenentzündung, Schmerzen, Cellulitis und Nekrose. Diese Symptome können infolge Reizung der Gefäßwand oder Paravasation bei der Verabreichung entstehen.

Selten

Kopfschmerzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Vincristin führt zu den oben erwähnten Nebenwirkungen in verstärkter Form. Eine Überdosierung vom 10-fachen der empfohlenen Dosis führte bei Kindern unter 13 Jahren zum Tod. Bei diesen Patienten können Dosen von 3-4 mg/m² schwerwiegende Symptome hervorrufen. Bei Erwachsenen ist mit schwerwiegenden Symptomen nach Gabe von Einzeldosen von 3 mg/m² oder höher zu rechnen.

Die wichtigsten klinischen Symptome einer Überdosierung sind Bauchschmerzen, neurotoxische Wirkungen wie Areflexie, sensorische und motorische Störungen, Somnolenz, Thrombozytopenie, Leukopenie und paralytischer Ileus.

Behandlung

Ein Antidot gegen Vincristinsulfat ist nicht bekannt. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Bei bekannt werden einer Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Die folgenden Maßnahmen müssen erwogen werden:

- Serumelektrolytkonzentrationen und Wasserhaushalt sind sorgfältig zu überwachen; bei Anzeichen einer inadäquaten ADH-Sekretion muss die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt werden.
- Verabreichung eines Antikonvulsivums für mindestens eine Woche nach Überdosierung.
- Einläufe zur Ileusprophylaxe.
- Überwachung des Herzkreislaufsystems.
- Überwachung des Blutbildes; die anschließenden Maßnahmen richten sich nach der beobachteten Knochenmarkdepression.
- Folsäuresalze können gegeben werden. Als mögliches Schema wurde vorgeschlagen: 100 mg intravenös alle 3 Stunden über 24 Stunden, anschließend alle 6 Stunden über mindestens 48 Stunden.

Da nur sehr geringe Mengen des Arzneimittels im Dialysat erscheinen, ist eine Hämodialyse im Fall einer Überdosierung wahrscheinlich nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga

ATC-Code: L01CA02

Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrügewächs *Vinca rosea* L. gewonnen wird.

Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.

Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:

- durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes
- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus
- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca²⁺-Transport-ATPase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Vincristin rasch aus dem Serum entfernt. Über 90 % der Substanz werden innerhalb von 15-30 Minuten aus dem Serum in Gewebe und andere Blutbestandteile verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt im Fließgleichgewicht $8,4 \pm 3,2$ l/kg.

Zwanzig Minuten nach der intravenösen Verabreichung sind über 50 % der Substanz an Blutkomponenten gebunden, vor allem an Plättchen, die Tubuline in hoher Konzentration enthalten.

In die Zerebrospinalflüssigkeit scheinen nach intravenöser Bolusinjektion nur sehr geringe Mengen überzugehen. Trotz dieser schwachen Penetration kann Vincristin zentralnervöse Nebenwirkungen verursachen.

Biotransformation

Vincristin scheint in großem Ausmaß verstoffwechselt zu werden, wahrscheinlich in der Leber über das mikrosomale Enzymsystem Cytochrom P450, u. a. über CYP3A.

Elimination

Die Analyse der Plasmaparameter zeigt, dass die Elimination von Vincristin aus dem Plasma nach rascher intravenöser Verabreichung am besten als Dreiphasen-Modell beschrieben werden kann. Die initiale, mittlere und terminale Halbwertszeit betragen 5 Minuten, 2,3 Stunden bzw. 85 Stunden (Spanne 19-155 Stunden).

Die Plasmaclearance verläuft langsam; um kumulative Toxizität zu vermeiden, muss zwischen den Therapiezyklen ein Abstand von mindestens einer Woche liegen.

Die Leber ist das wichtigste Ausscheidungsorgan; rund 80 % der injizierten Dosis werden über den Stuhl und 10-20 % über den Urin ausgeschieden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist der Metabolismus und daher auch die Ausscheidung von Vincristin wahrscheinlich reduziert, sodass das Toxizitätsrisiko steigt. Falls nötig, muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder

Bei Kindern treten stärkere inter- und intraindividuelle Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter auf, z. B. bei Clearance, Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit. Allgemein ist die Plasmaclearance bei Kindern größer als bei Erwachsenen oder Kleinkindern; jedoch ist nicht sicher, ob die Vincristinclearance während der Kindheit mit zunehmendem Alter abnimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien erwies sich Vincristin als teratogen. Ebenfalls wurden in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität unerwünschte Wirkungen auf die Fruchtbarkeit und Embryotoxizität beobachtet. Die in Studien zur chronischen Toxizität beobachteten Nebenwirkungen umfassten Neurotoxizität, Hemmung der Spermatogenese, Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität. In Untersuchungen zur Genotoxizität zeigte sich, dass Vincristin ein Potential zur Auslösung von Chromosomenabweichungen, Aneuploidie und Polyploidie besitzt. Weitere präklinische Daten von Bedeutung existieren nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol
Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
24 Monate

Nach Verdünnung

Chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung der zur Injektion oder Infusion hergestellten Lösung wurde für 48 Stunden bei 2-8 °C oder für 24 Stunden bei 15-25 °C nachgewiesen und zwar für Verdünnungen im Bereich von 0,01 mg/ml bis 0,1 mg/ml in isotonischer (0,9 %, 9 mg/ml) Kochsalzlösung zur Infusion oder in Glucoselösung (5 %, 50 mg/ml) zur Infusion.

Unter mikrobiologischen Aspekten sollte die verdünnte Lösung sofort verbraucht werden. Wenn sie nicht sofort verbraucht wird, ist der Anwender für die Lagerungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung verantwortlich; in der Regel darf die Lösung nicht länger als 24 Stunden bei 2-8°C gelagert werden, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gekühlt lagern und transportieren (2 °C-8 °C).
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Glasart 1) mit Gummistopfen (Brombutyl), Aluminiumsiegel und Schnappdeckel (Polypropylen) mit 1 ml, 2 ml oder 5 ml Lösung.

Packungsgrößen

Eine Durchstechflasche mit 1 ml Lösung
Eine Durchstechflasche mit 2 ml Lösung
Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kontrolle vor der Anwendung

Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen angewendet werden. Wenn der Behälter beschädigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Handhabung und Entsorgung

Injizierbare Zytostatika-Lösungen müssen von speziell geschultem Personal hergestellt werden, das mit den verwendeten Arzneimitteln vertraut ist. Die Herstellungsbedingungen müssen den Schutz der Umwelt und besonders des Personals, das mit den Arzneimitteln umgeht, gewährleisten. Vincristin darf nicht von schwangeren Mitarbeiterinnen angewendet werden.

Jeder Kontakt mit der Flüssigkeit ist zu vermeiden. Die Lösungen sind in einem abgetrennten Bereich herzustellen, in dem rauchen, essen und trinken verboten sind. Bei der Herstellung muss streng aseptisch gearbeitet werden; aus Sicherheitsgründen sind Handschuhe, Mundschutz, Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Empfohlen wird, in einer Laminar-Airflow-Sicherheitswerkbank mit vertikaler Luftströmung zu arbeiten. Während der Anwendung sind Handschuhe zu tragen. Bei der Abfallentsorgung und -verarbeitung ist die Natur dieses Produkts zu berücksichtigen.

Wenn die Lösung mit Haut, Schleimhaut oder Augen in Berührung gekommen ist, muss sofort sehr gründlich mit sehr viel Wasser gespült werden.

Paravasate müssen vermieden werden. Kommt es doch zur Paravasation, muss die Injektion sofort abgebrochen werden; der eventuell noch vorhandene Dosisrest ist in eine andere Vene zu injizieren. Eine lokale Injektion von Hyaluronidase 250 IE/ml (die Läsion mit 1 ml subkutan umspritzen) und Anwendung mäßiger Wärme an der Paravasationsstelle können das Abdiffundieren der Substanz fördern und zur Beschränkung der Beschwerden und einer möglichen Cellulitis auf ein Minimum beitragen. Auf einer Station, wo Vincristinsulfat verabreicht wird, muss das Notfallset der Klinik für Zytostatika-Paravasate verfügbar sein.

Exkrememente und Erbrochenes müssen mit Vorsicht gehandhabt werden.

Beschädigte Behälter müssen unter den gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie kontaminierter Abfall gehandhabt und als solcher behandelt werden. Kontaminierte Abfälle sind in festen, ausreichend gekennzeichneten Behältern zu verbrennen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

69430.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig