

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vincristine Pfizer 1 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Vinkristinsulfat 1 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun til intravenøs (i.v.) bruk. Intratekal administrering vil som oftest føre til at pasienten dør (se pkt. 4.3 og 4.4). Legemidlet skal administreres av personer med erfaring med kjemoterapi mot kreft.

Ekstrem forsiktighet må utvises ved beregning og administrering av vinkristinsulfatdosen, fordi overdosering kan gi svært alvorlige konsekvenser, inkludert dødelig utfall (se pkt. 4.9).

Dosering

Skal gis intravenøst med ukentlige intervaller.

Voksne: Vinkristinsulfat administreres intravenøst med *ukentlige intervaller*. Den anbefalte dosen er på 1,4 mg/m² til 1,5 mg/m² kroppsoverflate, opptil en ukentlig maksdose på 2 mg.

Doseringen må alltid justeres individuelt på grunn av det smale terapeutiske vinduet, samt individuelle variasjoner i respons.

Pediatrisk populasjon: Den vanlige dosen er 2 mg/m² kroppsoverflate. For barn som veier 10 kg eller mindre bør startdosen være 0,05 mg/kg, administrert én gang i uken.

Bruk ved nedsatt leverfunksjon:

Det anbefales en 50 % reduksjon i dosen med vinkristinsulfat for pasienter med et serumnivå av direkte bilirubin på over 3 mg/100 ml (51 mikromol/l) (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

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

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

Injeksjon – intravenøs støtdose

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

Intravenøs infusjon

Fortynnet vinkristinsulfat, injeksjonsvæske kan infunderes via en fleksibel plastbeholder (f.eks. en infusjonspose) eller inn i en pågående infusjon av normal natriumklorid- eller glukoseoppløsning, etter hva som er mest hensiktsmessig for pasienten (se pkt. 6.2). Det anbefales å administrere oppløsningen over 5 til 10 minutter etter fortynning i en infusjonspose på 50 ml (50 ml natriumklorid eller annet kompatibelt fortynningsmiddel). Etter administrering må venen skylles grundig. Det bør tas grep for å unngå ekstravasasjon, da dette kan forårsake lokal sårdannelse.

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

Det er svært viktig å forsikre seg om at kateteret/kanylen er korrekt plassert i venen før noe av oppløsningen administreres. Ved hevelse eller ekstravasasjon må administrering avbrytes øyeblikkelig, og det som eventuelt er igjen av dosen, skal settes i en annen vene. Lokal injeksjon av hyaluronidase og bruk av moderat varme på lekkasjeområdet kan bidra til å fordele legemidlet og redusere ubehag og risiko for å få cellulitt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Intratekal administrering
- Charcot-Marie-Tooth syndrom

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til intravenøs bruk. Kan være dødelig hvis det administreres intratekalt (se pkt. 4.2 og 4.3). Vinkristinsulfat skal ikke gis intratekalt, intramuskulært eller subkutant. Det er svært viktig at de angitte forsiktighetsregler studeres nøye før preparatet brukes.

Akuttbehandling av utilsiktet intratekal administrering:

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

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

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

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

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

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

Hematologi:

Leukopeni er mindre vanlig etter behandling med vinkristinsulfat enn med andre onkolytika. Det er vanligvis nevromuskulær toksisitet, ikke benmargsrelatert toksisitet, som begrenser doseringen. På grunn av risikoen for leukopeni bør imidlertid både lege og pasient være oppmerksomme på tegn på en kompliserende infeksjon.

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

Nedsatt leverfunksjon:

Økt alvorlighetsgrad av bivirkninger kan forekomme hos pasienter med alvorlig leversykdom som medfører redusert biliær utskillelse.

Nevrologi:

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

Urinsyrenefropati:

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

Leukemi i sentralnervesystemet

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

Respirasjon:

Akutt lungesvikt (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) og alvorlig bronkospasme er rapportert ved bruk av vinkaalkaloider. Disse reaksjonene har vanligvis oppstått når vinkaalkaloidet er gitt i kombinasjon med mitomycin-C, og kan være alvorlig ved pre-eksisterende nedsatt lungefunksjon. Reaksjonen kan komme innen minutter eller flere timer etter administrering og kan finne sted opp til 2 uker etter en dose med mitomycin-C. Progredierende dyspné, som krever kronisk behandling, kan forekomme. Vinkristinsulfat skal ikke readministreres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Sekundære maligniteter:

Pasienter som fikk kjemoterapi med vinkristinsulfat i kombinasjon med cytostatika som er kjent for å være karsinogene, har utviklet sekundære maligniteter. Vinkristinsulfatets bidrag er ikke fastslått. Ingen tegn på karsinogenisitet ble observert etter intraperitoneal administrering hos rotter og mus, selv om denne studien var begrenset.

Korneal sårdannelse:

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

Interaksjon med azol-antimykotika

Samtidig administrering av azol-antimykotika med vinkristin har vært forbundet med nevrotoksisitet og andre alvorlige bivirkninger, herunder kramper, perifer nevropati, syndrom med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH) og paralytisk ileus. Azol-antimykotika skal kun brukes hos pasienter som får vinkristin dersom det ikke finnes alternativ antimykotisk behandling (se pkt. 4.5).

Annen informasjon

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mitomycin-C

Akutte pustevansker og alvorlig bronkospasme er rapportert ved bruk av vinkristinsulfat. Disse reaksjonene har vanligvis oppstått når vinkristinsulfat er gitt i kombinasjon med mitomycin-C. Reaksjonen kan komme innen minutter eller timer etter administrering og kan finne sted opp til 2 uker etter en dose med mitomycin-C. Vinkristinsulfat skal ikke administreres på nytt (se pkt. 4.4 "Respirasjon").

Ototoksiske medikamenter

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

Fenytoin

Samtidig administrering av fenytoin og antineoplastisk kjemoterapi har resultert i økte krampeanfall. Dosejustering av fenytoin kan være nødvendig når det brukes i kombinasjon med vinkristinsulfat. Fenytoin er en induser av CYP3A4 og kan redusere plasmakonsentrasjonen av vinkristin ved samtidig bruk.

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

Forsiktighet må utvises hos pasienter som samtidig bruker legemidler som hemmer eller induserer cytokrom P 450-systemet i leveren, særlig CYP 3A4, eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Nøye monitorering av pasienter anbefales ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere eller -hemmere. Samtidig peroral administrering av ketokonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkristin og bør gis med forsiktighet. Johannesurt er en induser av CYP3A4 og bør gis med forsiktighet.

Samtidig administrering av azol-antimykotika (f.eks. itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, isavukonazol og flukonazol) og vinkristin kan øke plasmakonsentrasjonen av vinkristin, noe som kan føre til en tidlig debut og/eller økt alvorlighetsgrad av nevrotoksisitet og andre bivirkninger (se pkt. 4.4). Derfor bør azol-antimykotika brukes med forsiktighet hos pasienter som får vinkristin, og bør bare brukes når det ikke finnes alternativ antimykotisk behandling, eller når de potensielle fordelene oppveier risikoen ved kombinasjonen. Pasientene bør overvåkes nøye for bivirkninger ved samtidig bruk.

L-asparaginase

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

Levende vaksiner

Samtidig bruk av vinkristinsulfat med en levende virusvaksine kan forsterke replikasjonen av viruset og øke bivirkningene av vaksineviruset og/eller redusere pasientens antistoffrespons mot selve vaksinen, fordi normale immunforsvarsmekanismer kan undertrykkes ved behandling med vinkristinsulfat. Vaksinerings hos slike pasienter bør utføres med ekstrem forsiktighet, og kun etter en grundig evaluering av det hematologiske bildet og med samtykke fra legen som utfører behandlingen med vinkristinsulfat. Tiden fra det stoppes å gi immunsupprimerende legemiddel til pasienten får tilbake evnen til å respondere på vaksinen, avhenger av mange ulike faktorer og anslås å variere fra 3 måneder til 1 år.

Granulocyt-kolonistimulerende faktorer (G-CSFs)

G-CSFs som filgrastim og pegfilgrastim bør administreres minst 24 timer etter å ha mottatt cytotoxisk kjemoterapi inkludert vinkristinsulfat, på grunn av økt risiko for myelosuppresjon.

Stråleterapi

Når kjemoterapi gis sammen med stråleterapi, bør bruken av vinkristinsulfat utsettes til stråleterapien er fullført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Kliniske rapporter har vist en påvirkning på mannlig og kvinnelig fertilitet. Det anbefales å diskutere bevaring av fertilitet med menn og kvinner før behandling.

Fertilitet etter behandling med kun vinkristinsulfat for malign sykdom er ikke undersøkt hos mennesker. Kliniske rapporter for både mannlige og kvinnelige pasienter som fikk flere kjemoterapeutiske midler, inklusiv vinkristinsulfat, indikerer at azoospermi og amenoré kan forekomme hos postpubertale pasienter. Når den samme behandlingen administreres til prepubertale pasienter, er det mindre sannsynlighet for at det vil forårsake permanent azoospermi og amenoré.

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

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

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

Graviditet

Vinkristinsulfat kan forårsake fosterskade når det administreres til gravide kvinner, selv om det ikke finnes adekvate og godt kontrollerte studier på dette. Hos flere dyrearter kan vinkristinsulfat indusere teratogene effekter, så vel som embryoletalitet, med doser som ikke er toksiske for det drektige dyret. Fertile kvinner bør rådes til ikke å bli gravide mens de får vinkristinsulfat. Hvis vinkristinsulfat brukes under svangerskapet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun får dette legemidlet, må hun informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkningene i tabellen nedenfor er klassifisert etter organklasser og følgende frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Svært sjeldne ($< 10\ 000$) og Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni kan forekomme, men liten påvirkning på blodplater og røde blodlegemer		
Endokrine sykdommer			Syndrom med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH). Syndromet er beskrevet i tilslutning til behandlingen med vinkristin-sulfat, og i forbindelse med en rekke sykdomstilstander	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyperurikemi, særlig hos pasienter med non-Hodgkin's lymfomer eller leukemier
Nevrologiske sykdommer	Parestesier, nevroittmer	Ataksi, nummenhet i fingrene, paralyse av legg-muskulatur, hjernenerve-utfall. Hodepine. Konvulsjoner, ofte ledsaget av hypertensjon.	Depresjon, agitasjon, søvnløshet, hallusinasjoner, endret bevissthet	
Øyesykdommer			Forbigående kortikal blindhet og optisk atrofi med blindhet	
Karsykdommer		Hypertensjon, hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Akutt lungesvikt (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) og alvorlig bronko-spasme (se pkt. 4.4).
Gastrointestinale sykdommer		Paralytisk ileus, spesielt hos små barn og eldre. Diaré, vekttap ved høye doser, kvalme,	Stomatitt, intestinal nekrose og/eller perforering	

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

Støttebehandling bør omfatte: (a) forebygging av bivirkninger som følge av syndrom med uhensiktsmessig antidiuretisk hormonsekresjon (SIADH), dette inkluderer begrensning av væskeinntak og eventuelt administrering av et vanddrivende middel som påvirker funksjonen til Henles sløyfe og distale tubuli); (b) administrering av antikonvulsiva; (c) bruk av klyster eller avføringsmiddel for å forhindre ileus (i noen tilfeller kan dekompresjon av mage-tarm-kanalen være nødvendig); (d) overvåking av det kardiovaskulære systemet; (e) daglige blodcelletellinger som veiledning ved krav til transfusjon.

Folinsyre har blitt observert å ha en beskyttende effekt hos friske mus som fikk administrert dødelige doser av vinkristinsulfat. Isolerte kasusrapporter tyder på at folinsyre kan være nyttig i behandling av overdose hos mennesker. En foreslått plan er å administrere 100 mg folinsyre intravenøst hver 3. time i 24 timer og deretter hver 6. time i minst 48 timer. Vevsnivåer av vinkristinsulfat er predikert å holde seg betydelig forhøyet i minst 72 timer. Behandling med folinsyre erstatter ikke behovet for de ovennevnte støttetiltakene.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt gallesekresjon kan bivirkningene bli alvorligere. Det meste av vinkristinsulfatdosen utskilles i gallen etter rask vevsbinding. Kun små mengder gjenfinnes i dialysatet, vil ikke hemodialyse være nyttig til behandling av overdosering.

Det er ingen publiserte kliniske data om konsekvensene av oralt inntak av vinkristinsulfat. Dersom oralt inntak forekommer bør ventrikkeltømming utføres, etterfulgt av oral administrering av aktivt kull og et avføringsmiddel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er stor interindividuell variasjon i farmakokinetikken, og det er ingen klar doseproporsjonalitet. Farmakokinetiske studier av pasienter med cancer har vist et trefasisk mønster av serumeliminering etter rask intravenøs injeksjon av vinkristinsulfat. Innen 15 til 30 minutter etter den intravenøse injeksjonen vil over 90 % av legemiddelet være distribuert fra blodet over i vevet, hvor det bindes sterkt, men ikke irreversibelt. Den initiale, midterste og terminale halveringstid er henholdsvis 5 minutter, 2,3 timer og 85 timer. Spennvidden på den terminale halveringstid er fra 19 til 155 timer. Vinkristinsulfat ser ikke ut til å passere blod-hjerne-barrieren i signifikante mengder. Vinkristinsulfat metaboliseres i leveren og skilles hovedsakelig ut i gallen.

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

Omtrent 80 % av en injisert dose av legemidlet gjenfinnes i fæces, mens 10-20 % kan finnes i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gitt til drektige mus, rotter eller hamstere gir vinkristinsulfat en økning i antall misdannelser og embryoletalitet. *In vivo* og *in vitro* tester har ikke entydig vist mutagen effekt av vinkristinsulfat. Som en klassisk tubulinbinder er aneugenisitet den primære virkemåten til vinkristin, men ved høyere doser og forlengede doseringsintervaller blir ekspresjon av klastogenisitet en risiko. Tilgjengelig data tyder ikke på at vinkristinsulfat er karsinogent i forsøksdyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol, svovelsyre og natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Vinkristinsulfat skal aldri blandes med andre legemidler og bør ikke fortynnes i løsninger som hever eller senker pH-verdien utenfor området 3,5 til 5,5.

Oppløsninger med vinkristinsulfat og furosemid fører til umiddelbar utfelling.

Instruksjoner om fortynning er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass i klart glass med bromobutyl lateksfri gummipropp. Hetteglasset er forseglet med aluminiumshette og plast flip-off topp.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

Håndtering:

- Cytotoksiske preparater skal ikke håndteres av gravide.
- Legemidlet skal rekonstitueres av personell som har fått opplæring i håndtering av cytotoksiske preparater. Rekonstituering skal gjøres på et angitt område. Arbeidsflaten skal dekkes med absorberende papir til engangsbruk med, plastbakside.

- Cytostatika bør om mulig tilberedes i avtrekkskap. Operasjonshansker og beskyttelsesfrakk skal anvendes. Finnes det ikke tilgjengelig avtrekk, kompletteres beskyttelsesutrustningen med munnbind og ansiktsmaske eller vernebriller.
- Hver injeksjonssprøyte påsettes en etikett der preparatnavn og mengde angis.
- Hvis luft og overskuddsoppløsning må trykkes ut av sprøyten før injeksjonen, kan dette lettest gjøres mot en steril kompress.
- Må ikke komme i kontakt med huden. Bruk beskyttelseshansker!
- Hvis oppløsningen kommer i kontakt med huden - skyll rikelig med vann.
- Hvis oppløsningen kommer i øynene - skyll med vann eller steril natriumkloridoppløsning. Deretter kontaktes ansvarlig lege. Hvis irritasjonen ikke har gitt seg etter 30 minutter skal øyelege foreta undersøkelse.
- Bruk luerlås koblinger på alle sprøyter og sett. Store finkalibrede kanyler anbefales for å minimere trykket og eventuell dannelsen av aerosoler. Sistnevnte kan reduseres ved å bruke en kanyle med ventil.
- Ikke tilsett ekstra væske i hetteglasset før dosen er fjernet. Trekk opp løsningen av vinkristinsulfat i en nøyaktig gradert sprøyte. Mål opp dosen nøyaktig. Ikke tilsett ekstra væske i hetteglasset for å prøve å tømme det helt.
- Avfall som har vært i kontakt med cytostatikakonsentrat (ampuller o.l.) skal håndteres i henhold til gjeldende rutiner for risikoavfall (gjelder således ikke glassvarer o.l. som har inneholdt fortynnede cytostatikaoppløsninger i minst 500 ml volum).
- Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt med tanke på partikler og misfarging før administrering, så sant oppløsningen og beholderen tillater det.

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

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

Sprøyter som inneholder vinkristinsulfat skal merkes:

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

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

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1994-00800

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. august 1995

Dato for siste fornyelse: 3. august 2010

10. OPPDATERINGSDATO

25.03.2025