

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vincristine/Pharmachemie 1 mg/vial & 2 mg/vial, ενέσιμο λυόφιλο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vincristine/Pharmachemie 1 mg/vial ενέσιμο λυόφιλο: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg θειικής βινκριστίνης.

Vincristine/Pharmachemie 2 mg/vial ενέσιμο λυόφιλο: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mg θειικής βινκριστίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο λυόφιλο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vincristine/Pharmachemie χρησιμοποιείται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλα ογκολυτικά φάρμακα, για τη θεραπεία:

1. Της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας
2. Των κακοήθων λεμφωμάτων, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του Hodgkin και των μη Hodgkin λεμφωμάτων
3. Του πολλαπλού μυελώματος
4. Των συμπαγών όγκων, συμπεριλαμβανομένων του (μεταστατικού) καρκινώματος του μαστού, του μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα
5. Του σαρκώματος Ewing, του εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος, των αρχέγονων νευρο-εξωδερματικών όγκων (όπως μυελοβλάστωμα και νευροβλάστωμα), του όγκου του Wilm, και του ρετινοβλαστώματος
6. Της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας (ITP). Οι ασθενείς με αληθή ITP ανθεκτική στη σπληνεκτομή και τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία στα φλοιοεπινεφριδιακά στεροειδή μπορεί να αποκριθούν στη βινκριστίνη, αλλά το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται ως πρωτογενής θεραπεία αυτής της διαταραχής. Οι συνιστώμενες εβδομαδιαίες δόσεις της βινκριστίνης που χορηγούνται επί 3 έως 4 εβδομάδες επέφεραν μόνιμες υφέσεις σε ορισμένους ασθενείς. Εάν ο ασθενής δεν καταφέρει να αποκριθεί μετά από 3 έως 6 δόσεις, είναι απίθανο να υπάρξει οποιοδήποτε ωφέλιμο αποτέλεσμα με επιπλέον δόσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ΘΕΙΙΚΗ ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΟΝΟ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ. ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ, ΕΑΝ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΑΠΟ ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΥΣ

Βλέπε Παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Δοσολογία

Χρειάζεται εξαιρετική προσοχή στον υπολογισμό και στη χορήγηση της δόσης που θα ενεθεί, επειδή η υπερδοσολογία μπορεί να έχει σοβαρά, ακόμη και θανατηφόρα αποτελέσματα. Όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, η δόση πρέπει να χορηγείται σε διαστήματα 1 εβδομάδας. Σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, η συχνότητα χορήγησης της δόσης εξαρτάται από το πρωτόκολλο.

Η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι 1,4 mg/m² (με μέγιστη αυτή των 2 mg) μία φορά την

εβδομάδα.

Τα παιδιά μπορούν να ανεχθούν μία υψηλότερη δόση: 1,5 – 2,0 mg/m² μία φορά ανά εβδομάδα. Για παιδιά με σωματικό βάρος 10 kg ή λιγότερο, η συνήθης δόση έναρξης είναι 0,05 mg/kg μία φορά την εβδομάδα.

Ηλικιωμένοι

Η συνήθης δόση των ενηλίκων είναι κατάλληλη για τους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή με άμεση τιμή χολερυθρίνης ορού άνω των 3 mg/100 ml συνιστάται η μείωση της δόσης της θεικής βινκριστίνης κατά 50%. Λόγω του ηπατικού μεταβολισμού και της χολικής απέκκρισης της βινκριστίνης, συνιστώνται μειωμένες δόσεις σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο ή άλλη ηπατική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς με ηπατοπάθεια ικανή να μειώσει τη χολική απέκκριση μπορεί να εμφανιστεί αύξηση στη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση σοβαρής νευροτοξικότητας η θεική βινκριστίνη δεν πρέπει να χορηγείται, ιδιαίτερα σε περίπτωση πάρεσης. Όταν μειωθούν οι ενοχλήσεις μετά τη διακοπή της χορήγησης θεικής βινκριστίνης, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά με τη χορήγηση του 50% της δόσεως.

Τρόπος χορήγησης

Η θεική βινκριστίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό την αυστηρή επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη θεραπεία με κυτταροτοξικά προϊόντα.

Η ενδορραχιαία χορήγηση της βινκριστίνης οδηγεί σε θανατηφόρα νευροτοξικότητα. Η θεική βινκριστίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια μέσω έγχυσης ή ως εφάπαξ ένεση διάρκειας τουλάχιστον 1 λεπτού μέσω της γραμμής μίας συνεχούς έγχυσης.

Προσοχή: είναι εξαιρετικά σημαντικό η βελόνα να εισαχθεί σωστά μέσα στη φλέβα πριν ενεθεί οποιοδήποτε φάρμακο.

Πρέπει να δίδεται προσοχή για την αποφυγή διήθησης των υποδόριων ιστών. Η εξαγγείωση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της θεικής βινκριστίνης μπορεί να προκαλέσει σημαντικό ερεθισμό (βλέπε παράγραφο 4.4). Για την πρόληψη του αγγειακού ερεθισμού, η φλέβα πρέπει να εκπλένεται καλά μετά τη χορήγηση της θεικής βινκριστίνης.

Η δόση της θεικής βινκριστίνης πρέπει να υπολογίζεται και να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή, επειδή η υπερδοσολογία ίσως να προκαλέσει σοβαρά, ακόμα και θανατηφόρα αποτελέσματα.

Η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί πέρα από το επίπεδο στο οποίο επιφέρει θεραπευτικό όφελος. Γενικά, οι εξατομικευμένες δόσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 2 mg και πρέπει να διεξάγεται έλεγχος του αριθμού λευκοκυττάρων πριν και μετά τη χορήγηση κάθε δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Η θεική βινκριστίνη αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη θεική βινκριστίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα·
- σε ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές (όπως η απομυελινωτική μορφή του συνδρόμου Charcot-Marie-Tooth)·
- σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας·
- σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα και επικείμενο ειλεό, ιδιαίτερα στα παιδιά·
- σε ασθενείς υπό ακτινοθεραπεία, η οποία αφορά και στο ήπαρ.

Προσοχή πρέπει να δοθεί επίσης σε εκείνες τις καταστάσεις που αναφέρονται στην Παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η θεική βινκριστίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό την αυστηρή επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη θεραπεία με κυτταροτοξικά προϊόντα.

Οι σύρριγγες που περιέχουν αυτό το προϊόν πρέπει να είναι επισημασμένες.
‘BINKΡΙΣΤΙΝΗ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΑΝ ΔΟΘΕΙ ΑΠΟ
ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΥΣ’ Η ενδορραχιαία χορήγηση της βινκριστίνης οδηγεί σε θανατηφόρα
νευροτοξικότητα.

Μετά από ακούσια ενδορραχιαία χορήγηση, απαιτείται άμεση νευροχειρουργική παρέμβαση με
σκοπό την πρόληψη ανιούσας παράλυσης που οδηγεί σε θάνατο. Σε ένα πολύ μικρό αριθμό ασθενών,
αποτράπηκαν η απειλητική για τη ζωή παράλυση και ο επακόλουθος θάνατος, αλλά οδήγησαν σε
καταστροφικά νευρολογικά επακόλουθα με περιορισμένη ανάνηψη στη συνέχεια.

Με βάση τις δημοσιεύσεις για την αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων επιβίωσης, εάν η
βινκριστίνη χορηγηθεί κατά λάθος από την ενδορραχιαία οδό, πρέπει να ξεκινήσει η ακόλουθη
θεραπεία **αμέσως μετά την ένεση**:

1. Απομάκρυνση όσο το δυνατόν περισσότερου ENY με ασφάλεια μέσω της οσφυϊκής πρόσβασης.
2. Εισαγωγή επισκληρίδιου καθετήρα στον υπαραχνοειδή χώρο μέσω του μεσοσπονδυλίου χώρου
άνωθεν της αρχικής οσφυϊκής πρόσβασης και έκλυση του ENY με διάλυμα Ringer. Πρέπει να
ζητηθεί φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα και, όταν αυτό είναι διαθέσιμο, πρέπει να προστεθούν 25 ml σε
κάθε 1 λίτρο διαλύματος Ringer.
3. Εισαγωγή ενδοκοιλιακής συσκευής παροχέτευσης ή καθετήρα από νευροχειρουργό και συνέχιση
της έκλυσης του ENY με απομάκρυνση υγρού μέσω της οσφυϊκής πρόσβασης σε σύνδεση με
κλειστό σύστημα παροχέτευσης. Το διάλυμα Ringer πρέπει να χορηγείται μέσω συνεχούς έγχυσης
στα 150 ml/h ή σε ρυθμό 75 ml/h όταν έχει προστεθεί φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα, όπως παραπάνω.

Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να προσαρμοστεί για να διατηρηθεί το επίπεδο της πρωτεΐνης στο νοτιαίο
υγρό στα 150 mg/dl.

Τα ακόλουθα μέτρα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα, αλλά μπορεί να μην είναι ουσιαστικά:
Έχει χορηγηθεί φυλλινικό οξύ ενδοφλέβια ως 100 mg εφάπαξ και στη συνέχεια με έγχυση με ρυθμό
25 mg/h επί 24 ώρες, στις συνέχειες εφάπαξ δόσεις των 25 mg κάθε 6 ώρες επί 1 εβδομάδα.
Ενδοφλέβια χορήγηση 10 g γλουταμικού οξέος επί 24 ώρες, ακολουθούμενη από 500 mg τρεις φορές
ημερησίως από του στόματος επί ένα μήνα. Έχει χορηγηθεί πυριδοξίνη σε δόση των 50 mg κάθε 8
ώρες μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών. Οι ρόλοι τους στη μείωση της
νευροτοξικότητας δεν είναι σαφείς.

Πρέπει να δίδεται προσοχή για την αποφυγή της επαφής της θεικής βινκριστίνης με τους οφθαλμούς.
Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρό ερεθισμό ή ανάπτυξη έλκους του κερατοειδούς
(ιδιαίτερα εάν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται υπό πίεση). Σε περίπτωση επαφής με τους
οφθαλμούς, οι οφθαλμοί πρέπει να ξεπλυνθούν αμέσως με μεγάλη ποσότητα νερού. Οι ασθενείς πρέπει
να συμβουλευθούν κάποιο γιατρό ή οφθαλμίατρο, εάν ο ερεθισμός των οφθαλμών επιμένει.
Σε περίπτωση ακούσιας προέκτασης στο δέρμα, ξεπλύνετε με άφθονο νερό και στη συνέχεια με ήπιο
σαπούνι και ξεβγάλτε σχολαστικά.

Η εξαγγείωση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν τυχόν λάβει χώρα εξαγγείωση, η ένεση πρέπει να διακοπεί
αμέσως και η πιθανόν εναπομείνασα δόση πρέπει να ενεθεί σε διαφορετική φλέβα. Η τοπική ένεση
υαλουρονιδάσης 250 IU/mL (1 mL υποδόρια γύρω από τη βλάβη) και η εφαρμογή μέτριας
θερμότητας στο σημείο όπου έλαβε χώρα η εξαγγείωση μπορούν να βοηθήσουν στη διασπορά του
φαρμάκου και να περιορίσουν την ενόχληση και την ενδεχόμενη κυτταρίτιδα στο ελάχιστο. Στη
μονάδα, όπου χορηγείται η θεική βινκριστίνη, πρέπει να είναι διαθέσιμο το σύστημα της
κυτταροστατικής εξαγγείωσης του νοσοκομείου.

Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με υπάρχουσες νευρολογικές διαταραχές ή
διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη
συνδυασμένη χρήση βινκριστίνης και φαρμακευτικών προϊόντων με πιθανή νευροτοξικότητα.
Η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία και το χρόνο
ημίσειας ζωής της βινκριστίνης στο πλάσμα με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της.

Η νευροτοξική δράση της θεικής βινκριστίνης μπορεί να είναι αθροιστική με άλλους νευροτοξικούς παράγοντες ή να αυξηθεί από την ακτινοβολία του νωτιαίου μυελού και από νευρολογική πάθηση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότεροι ευαίσθητοι στις νευροτοξικές δράσεις της θεικής βινκριστίνης.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βινκριστίνη σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι καρκινογόνα ανέπτυξαν άλλες δευτερογενείς κακοήθειες. Ο ρόλος συμβολής της βινκριστίνης στην ανάπτυξη αυτή δεν έχει καθοριστεί. Συνιστώνται προφυλακτικά μέτρα για την πρόληψη της δυσκοιλιότητας, όπως μία προσαρμοσμένη διαίτα και η χρήση καθαρτικών, ιδιαίτερα λακτουλόζης.

Η βινκριστίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ισχαιμικές καρδιακές διαταραχές.

Δεδομένου ότι μπορεί να εμφανισθεί λευκοπενία, τόσο ο γιατρός όσο και ο ασθενής πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για την εμφάνιση λοίμωξης. Όταν εμφανισθεί λευκοπενία, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, ανάμεσα στα οποία και η προσεκτική αξιολόγηση του χρόνου, κατά τον οποίο πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση βινκριστίνης. Πρέπει να διεξάγεται γενική εξέταση αίματος πριν τη χορήγηση κάθε δόσης.

Λόγω αυξημένου κινδύνου λευκοπενίας και θρομβοπενίας, είναι απαραίτητη η στενότερη επίβλεψη των ασθενών στους οποίους η προηγούμενη θεραπεία ή νόσος καθαυτή κατέστειλε τη λειτουργία του μυελού των οστών.

Οξεία αύξηση του επιπέδου του ουρικού οξέος στον ορό μπορεί να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια της ύφεσης – έναρξης της οξείας λευχαιμίας· για το λόγο αυτό, τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό πρέπει να προσδιορίζονται συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 – 4 εβδομάδων της θεραπείας ή πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της νευροπάθειας από ουρικό οξύ.

Πρέπει να λαμβάνονται αντισυλληπτικά μέτρα τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη διακοπή αυτής (βλέπε επίσης παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις κοινές για όλα κυτταροτοξικά

Λόγω της αύξησης θρομβωτικού κινδύνου στην περίπτωση νεοπλασιών, είναι συχνή η χρήση αντιπηκτικής θεραπείας. Η υψηλή ενδο-ατομική διακύμανση της πηκτικότητας κατά τη διάρκεια των νόσων και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αντιπηκτικών από του στόματος και της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας απαιτούν, εάν ληφθεί η απόφαση για θεραπεία του ασθενούς με αντιπηκτικά από του στόματος, την αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης του INR (Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο).

Αναστολείς των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 και της P-γλυκοπρωτεΐνης

Τα αλκαλοειδή της Vinca μεταβολίζονται μέσω του ισοενζύμου του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υποστρώματα για την P-γλυκοπρωτεΐνη. Για το λόγο αυτό, μπορεί να προκύψουν αυξημένες συγκεντρώσεις της βινκριστίνης στο πλάσμα, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα αναστολείς του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης, όπως για παράδειγμα η ριτοναβίρη, η νεφοναβίρη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη, η νιφεδιδίνη και η νεφαζοδόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης και βινκριστίνης έχει συνδεθεί με πρόωμη και / ή αυξημένη σοβαρότητα των νευρομυϊκών ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανόν σχετίζεται με την αναστολή του μεταβολισμού της βινκριστίνης.

Φαινοτοΐνη και φωσφαينوτοΐνη

Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση φαινοτοΐνης και αντι-νεοπλασματικών χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, μεταξύ των οποίων περιέχεται και η βινκριστίνη, μειώνει τα επίπεδα της φαινοτοΐνης στο αίμα και αυξάνει τη δράση πρόκλησης σπασμών. Ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στους

προσδιορισμούς των επιπέδων στο αίμα.

Άλλα κυτταροστατικά

Μπορεί να λάβουν χώρα φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με άλλα κυτταροστατικά: ενίσχυση της θεραπευτικής και τοξικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση της βινκριστίνης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων κατασταλτικών του μυελού των οστών, όπως η δοξορουβικίνη (ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη), μπορεί να ενισχύσει τις κατασταλτικές δράσεις επί του μυελού των οστών.

Ασπαραγινάση / ισονιαζίδη και άλλα νευροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανότητα σοβαρής και παρατεταμένης περιφερικής νευροπάθειας με τη χορήγηση νευροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (όπως η ισονιαζίδη και η L- ασπαραγινάση και η κυκλοσπορίνη Α) σε ασθενείς υπό θεραπεία με βινκριστίνη. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με γνωστές νευροτοξικές δράσεις πρέπει να χορηγούνται σε αυτούς τους ασθενείς με προσοχή υπό συνεχή νευρολογική παρακολούθηση.

Εμβόλια / νεκροί ιοί

Λόγω του ότι το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να κατασταλεί από τη θεραπεία με βινκριστίνη, ο σχηματισμός αντισωμάτων από τον οργανισμό μπορεί να μειωθεί ως αντίδραση στο εμβόλιο. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της διακοπής της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν ανοσοκαταστολή και της επαναφοράς της ικανότητας του οργανισμού να αντιδρά στο εμβόλιο εξαρτάται από την ένταση και το είδος των ανοσοκατασταλτικών προϊόντων, την υποκείμενη νόσο και άλλους παράγοντες· οι εκτιμήσεις ποικίλλουν από 3 μήνες έως 1 χρόνο.

Εμβόλια / ζώντες ιοί

Επειδή το φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να κατασταλεί από τη θεραπεία με βινκριστίνη, η ταυτόχρονη χορήγηση ενός εμβολίου ζώντος ιού μπορεί να ενισχύσει την αντιγραφή και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του ιϊκού εμβολίου, και / ή ο σχηματισμός αντισωμάτων από τον οργανισμό ως αντίδραση στο εμβόλιο ενδέχεται να μειωθεί· αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ανοσοποιούνται μόνο με τη μέγιστη προφύλαξη μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασής τους και μόνο με την έγκριση του θεράποντος ιατρού. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της διακοπής της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν ανοσοκαταστολή και της επαναφοράς της ικανότητας του οργανισμού να αντιδρά στο εμβόλιο εξαρτάται από την ένταση και το είδος των ανοσοκατασταλτικών προϊόντων, την υποκείμενη νόσο και άλλους παράγοντες· οι εκτιμήσεις ποικίλλουν από 3 μήνες έως 1 χρόνο. Οι ασθενείς με λευχαιμία σε ύφεση δεν πρέπει να λάβουν εμβόλιο ζώντος ιού τουλάχιστον για 3 μήνες μετά την τελευταία χημειοθεραπεία τους.

Διγοξίνη

Η απορρόφηση της διγοξίνης μπορεί να μειωθεί στους ασθενείς υπό χημειοθεραπεία. Για το λόγο αυτό, η θεραπευτική δράση της διγοξίνης μπορεί να μειωθεί σε ορισμένους ασθενείς. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση τέτοιων συνδυασμών και ενδέχεται να χρειασθεί προσαρμογή της δόσης.

Μιτομυκίνη C

Μπορεί να λάβουν χώρα οξείες πνευμονικές αντιδράσεις.

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να μεγεθύνει την περιφερική νευροτοξικότητα της βινκριστίνης.

Κυκλοσπορίνη, Τακρόλιμους

Μπορεί να λάβει χώρα υπερβολική ανοσοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοϋπερπλασίας.

Άλλα

Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης βινκριστίνης και παραγόντων διέγερσης αποικιών (G-CSF, GM-CSF), αναφέρθηκαν συχνότερα ατυπικές νευροπάθειες με αίσθημα νυγμού και καύσου στα τελικά άκρα.

Σε ασθενείς με όγκους του Wilm αναφέρθηκε σοβαρή ηπατοτοξικότητα υπό το συνδυασμό

βινκριστίνης και δακτινομυκίνης.

Σε συνδυασμό με μπλεομυκίνη, η βινκριστίνη μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο Raynaud με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός στοιχείων από τη χρήση της βινκριστίνης σε έγκυες ασθενείς. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ικανότητα τερατογένεσης και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών σε ζώα και τη φαρμακοδυναμική της ουσίας, η βινκριστίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο. Εάν προκύψει κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βινκριστίνη, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Πρέπει να λαμβάνονται αντισυλληπτικά μέτρα από αμφότερους άνδρες και γυναίκες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Εάν λάβει χώρα κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί για τους κινδύνους ως προς το έμβρυο και πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Η βινκριστίνη μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς, η πιθανότητα συμβουλής γενετιστού πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο, εάν λάβει χώρα κύηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βινκριστίνη και συνιστάται επίσης σε ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί μετά τη θεραπεία.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η βινκριστίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειική βινκριστίνη.

Γονιμότητα

Η θεραπεία με βινκριστίνη μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμη στειρότητα. Η αναστρεψιμότητα αυτών των δράσεων στειρότητας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς και τη χορηγηθείσα δόση. Έχει παρατηρηθεί συχνά αζωοσπερμία σε άνδρες υπό χημειοθεραπεία συνδυασμού που συνίστατο σε βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με κυκλοφωσφαμίδη ή μεχλωραιθαμίνη και προκαρβαζίνη. Λιγότερα συχνά έχει παρατηρηθεί αμηνόρροια σε γυναίκες υπό χημειοθεραπεία που περιείχε βινκριστίνη. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται σχετικά με τις μελλοντικές προοπτικές γονιμότητας. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση αυτού του προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Λόγω των (νευρολογικών) ανεπιθύμητων ενεργειών, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανότητα αυτό το προϊόν να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι πιο σημαντικές τοξικές δράσεις της βινκριστίνης έχουν σχετισθεί με το κεντρικό νευρικό σύστημα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αντιστρεπτές και δόσο-εξαρτώμενες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που λαμβάνουν χώρα πιο συχνά είναι η νευροτοξικότητα και η αλωπεκία· οι πιο

ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι νευρομυϊκές ως προς την προέλευση.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Δευτερογενής κακοήθεια σχετιζόμενη με θεραπεία

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με βινκριστίνη σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά προϊόντα, για τα οποία είναι γνωστό ότι είναι καρκινογόνα, ανέπτυξαν δευτερογενείς κακοήθειες.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Προσωρινή θρομβοκυττώση.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Έντονη εμφάνιση λαχανιάσματος και βρογχόσπασμων που μπορεί να είναι σοβαροί και απειλητικοί για τη ζωή. Τα συμπτώματα αυτά παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση των αλκαλοειδών της vinca (όπως η βινκριστίνη), ιδιαίτερα όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με μιτομυκίνη. Η αντίδραση μπορεί να εμφανισθεί λίγα λεπτά έως ώρες μετά τη χορήγηση ενός αλκαλοειδούς της vinca ή έως 2 εβδομάδες μετά τη δόση της μιτομυκίνης.

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Αλλεργικές αντιδράσεις, όπως αναφυλαξία, εξάνθημα και οίδημα, που πιθανόν σχετίζονται με τη θεραπεία με βινκριστίνη έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βινκριστίνη ως μέρος ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος πολλαπλών φαρμάκων.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η νευρολογική τοξικότητα είναι η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της βινκριστίνης. Η νευρολογική τοξικότητα σχετίζεται με τη δόση και την ηλικία. Μπορεί επίσης να εμφανισθεί δυσκοιλιότητα και ειλεός, ως αποτέλεσμα της νευροτοξικότητας (βλέπε “Διαταραχές του γαστρεντερικού”).

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Η πιο συχνά εμφανιζόμενη νευροτοξική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η περιφερική νευροπάθεια (μικτή αισθητικοκινητική), η οποία εμφανίζεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Συχνά εμφανίζεται μία ειδική αλληλουχία στην ανάπτυξη των νευρομυϊκών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην αρχή λαμβάνουν χώρα μόνο διαταραχές αισθητικότητας και παραισθησία. Με τη συνέχιση της θεραπείας μπορεί να εμφανισθούν πόνος των νEURων (μεταξύ άλλων στη γνάθο και στους όρχεις) και περαιτέρω κινητικές δυσκολίες. Απώλεια των εν τω βάθει αντανakλαστικών του τένοντα, κρεμάμενο άκρο ποδός, μυϊκή αδυναμία, αταξία και παράλυση έχουν αναφερθεί με τη συνέχιση της θεραπείας. Επηρεασμός του κρανιακού νEURου, περιλαμβάνουσα μεμονωμένη πάρεση και / ή παράλυση των μυών που ελέγχονται από τα κρανιακά νEURα μπορεί να λάβουν χώρα χωρίς την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας οπουδήποτε αλλού.

Η παράλυση του κρανιακού νEURου και η μυϊκή αδυναμία του λάρυγγα μπορεί να προκαλέσουν βράγχος φωνής και πάρεση φωνητικής χορδής, περιλαμβάνουσα ενδεχομένως απειλητική για τη ζωή αμφοτερόπλευρη πάρεση φωνητικής χορδής. Η μυϊκή αδυναμία των εξωτερικών οφθαλμικών μυών μπορεί να προκαλέσει πτώση και οπτική και εξωοφθαλμική νευροπάθεια. Έχει αναφερθεί παροδική φλοιώδης τύφλωση. Η βινκριστίνη προκαλεί επίσης τοξικότητα του αυτόνομου και τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος, αν και λιγότερο συχνά από ότι η περιφερική νευροπάθεια.

Παρατηρούνται διπλωπία και ατροφία οπτικού νEURου.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπασμοί, συχνά με υπέρταση, έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς που λαμβάνουν θεϊκή βινκριστίνη. Λίγες περιπτώσεις σπασμών που ακολουθούνται από κόμα έχουν αναφερθεί σε παιδιά. Η βινκριστίνη προκαλεί τοξικότητα του αυτόνομου και τοξικότητα του ΚΝΣ, αν και αυτό εμφανίζεται λιγότερο συχνά από ότι η περιφερική νευροπάθεια. Δράσεις επί του ΚΝΣ, π.χ. μεταβληθείσα κατάσταση της αντίληψης και ψυχικές μεταβολές όπως κατάθλιψη, διέγερση, αϋπνία, σύγχυση, ψύχωση και ψευδαισθήσεις.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Κώφωση

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στεφανιαίες αγγειακές διαταραχές και έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς που περιείχαν βινκριστίνη, οι οποίοι είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου.

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Υπέρταση και υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Έχουν αναφερθεί σοβαρός βρογχόσπασμος και δύσπνοια με τα αλκαλοειδή της vincA, ορισμένα από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με μιτομυκίνη C.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος. Η δυσκοιλιότητα μπορεί να εμφανισθεί ως αποτέλεσμα ενσφήνωσης στα ανώτερα τμήματα του εντέρου, ενώ το ορθό είναι κενό. Στη συνέχεια μπορεί να εμφανισθούν κοιλιακά άλγη που μοιάζουν με κωλικούς.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, ανορεξία, διάρροια, παραλυτικός ειλεός.

Ο παραλυτικός ειλεός είναι μία πιθανότητα ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά.

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Φλεγμονή του βλεννογόνιου υμένα του στόματος, νέκρωση και / ή διάτρηση του εντέρου.

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Παγκρεατίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, ιδιαίτερα στα παιδιά.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Αλωπεκία (είναι αντιστρεπτή, όταν η χορήγηση της βινκριστίνης διακόπτεται).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η θεραπεία με φάρμακο που προκαλεί κατακράτηση ούρων πρέπει να διακοπεί τις πρώτες ημέρες μετά τη χορήγηση βινκριστίνης.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Πολυουρία, δυσουρία, κατακράτηση ούρων ως αποτέλεσμα ατονίας της ουροδόχου κύστης, υπερουριχαιμία, νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Σύνδρομο SIADH (σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης). Το σύνδρομο μπορεί να σχετίζεται με τη νευροτοξικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, πιθανόν λόγω μίας άμεσης δράσης στον υποθάλαμο. Σε αυτούς τους ασθενείς λαμβάνει χώρα υπονατρίαζία σε συνδυασμό με ουρική απέκκριση νατρίου, χωρίς ένδειξη νεφρικών ή επινεφριδικών διαταραχών, υπόταση, αφυδάτωση, αζωθαιμία ή οίδημα. Η υπονατρίαζία και η απώλεια νατρίου μέσω των νεφρών μπορεί να βελτιωθεί με τον περιορισμό των υγρών.

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Ακράτεια.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Η μη αναστρέψιμη στειρότητα έπεται από χημειοθεραπεία που περιέχει βινκριστίνη είναι συχνότερη

στους άνδρες από ότι στις γυναίκες.

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Έχει παρατηρηθεί αζωοσπερμία σε άνδρες υπό θεραπεία με χημειοθεραπευτικό συνδυασμό που συνίστατο σε βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με κυκλοφωσφαμίδη ή μεχλωραιθαμίνη και προκαρβαζίνη.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Αμηνόρροια.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Ερεθισμός της θέσης ένεσης.

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Πυρετός, φλεβίτιδα, άλγος, κυτταρίτιδα και νέκρωση. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν μετά τον ερεθισμό του αγγειακού τοιχώματος ή μετά από εξαγγείωση κατά τη διάρκεια της χορήγησης.

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$)

Κεφαλαλγία.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με βινκριστίνη οδηγεί στην εμφάνιση, κατά τρόπο αυξημένο, των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παραπάνω. Η υπερδοσολογία στο 10πλάσιο της συνιστώμενης δόσης σε παιδιά μικρότερα των 13 ετών είχε θανατηφόρα αποτελέσματα. Μπορεί να εμφανισθούν σοβαρά συμπτώματα με δόσεις των 3-4 mg/m² σε αυτή την ομάδα ασθενών. Οι ενήλικες μπορούν να αναμένουν σοβαρά συμπτώματα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων των 3 mg/m² ή παραπάνω. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για τη θεική βινκριστίνη. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Με την εμφάνιση της υπερδοσολογίας, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Τα ακόλουθα μέτρα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν:

- Οι συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών στον ορό και η ηλεκτρολυτική ισορροπία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να ξεκινά περιορισμός στην κατανάλωση υγρών όταν εμφανίζονται σημεία απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης
- Η χορήγηση αντι-σπασμωδικού παράγοντα για την πρόληψη των σπασμών
- Η παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος
- Η παρακολούθηση του αίματος, μετά την οποία οι ενέργειες πρέπει να βασίζονται στην παρατηρούμενη καταστολή του μυελού των οστών
- Η χρήση υποκλυσμού για την πρόληψη του ειλεού
- Η χρήση φυλλινικού ενδεχομένως. Ένα προτεινόμενο σχήμα είναι 100 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 ώρες για 24 ώρες και στη συνέχεια κάθε 6 ώρες για τουλάχιστον 48 ώρες.

Η αιμοδιύλιση πιθανόν δεν είναι αποτελεσματική σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επειδή μόνο πολύ μικρές ποσότητες του φαρμακευτικού προϊόντος καταλήγουν στη διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικά φάρμακα, αλκαλοειδή της Vinca
κωδικός ATC: L01C A02.

Η θεική βινκριστίνη είναι ένα άλας της βινκριστίνης, ένα αλκαλοειδές που λαμβάνεται από το φυτό *Vinca rosea* Linn.

Τα αλκαλοειδή της vinca είναι κλασσικά “δηλητήρια μίσχου” που συνδέονται με τη μικροσωληναριακή πρωτεΐνη τουμπουλίνη και αποκλείουν τα κύτταρα κατά τη διάρκεια της μεταφάσης, τόσο παρεμποδίζοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και τον επακόλουθο σχηματισμό μικροσωληναρίων όσο και επάγοντας τον αποπολυμερισμό των υπάρχοντων μικροσωληναρίων.

Τα αλκαλοειδή της vinca δύνανται να ασκήσουν τη δράση τους επί της διαδικασίας με διάφορους

τρόπους:

- με τη σύνδεση, σε μία ειδική θέση, με την τουμπουλίνη και το σχηματισμό ενός συσσωματώματος τουμπουλίνης - αλκαλοειδούς·
- με τη σύνδεση, σε μία θέση υψηλής συγγένειας, με την τουμπουλίνη, που έχει ενσωματωθεί στα μικροσωληνάρια και με αναστολή της επιπλέον ενσωμάτωσης της τουμπουλίνης μέσα στα υπάρχοντα μικροσωληνάρια·
- με τη σύνδεση, σε μία θέση χαμηλής συγγένειας, επάνω στο τοίχωμα των μικροσωληναρίων που προκαλούν το διαχωρισμό των πρωτονηματίων.

Η βινκριστίνη μπορεί επίσης να επηρεάσει άλλα κυτταρικά συστήματα όπως η σύνθεση του RNA και του DNA, το κυκλικό AMP, τη βιοσύνθεση λιπιδίων και την εξαρτώμενη από την καλμοδουλίνη μεταφορά της Ca^{2+} ATP-άσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η βινκριστίνη απομακρύνεται γρήγορα από τον ορό έπειτα από ενδοφλέβια ένεση. Περισσότερο από το 90% του φαρμακευτικού προϊόντος κατανέμεται εντός 15 – 30 λεπτών από τον ορό στους ιστούς και στα άλλα συστατικά του αίματος. Ο όγκος κατανομής είναι $8,4 \pm 3,2$ l/kg κατά τη διάρκεια της σταθεροποιημένης κατάστασης.

Είκοσι λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, περισσότερο από 50% της βινκριστίνης συνδέεται με τα συστατικά του αίματος, ιδιαίτερα με τα αιμοπετάλια, τα οποία περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις τουμπουλίνης.

Η διείσδυση εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού έπειτα από ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση φαίνεται να είναι πολύ χαμηλή. Ωστόσο, παρά τη χαμηλή αυτή διείσδυση, η βινκριστίνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μεταβολισμός

Η βινκριστίνη φαίνεται ότι μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό, πιθανόν εντός του ήπατος από το μικροσωμιακό ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, μεταξύ του οποίου το CYP3A.

Απέκκριση

Η ανάλυση συστατικών του πλάσματος καταδεικνύει ότι η απομάκρυνση της βινκριστίνης από το πλάσμα έπειτα από μία ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να περιγραφεί καλύτερα ως ένα τριφασικό μοντέλο. Ο αρχικός, ο μέσος και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 5 λεπτά, 2,3 ώρες και 85 ώρες αντίστοιχα (εύρος 19-155 ώρες).

Η κάθαρση από το πλάσμα είναι αργή και για το λόγο αυτό χρειάζεται η μεσολάβηση ενός χρονικού διαστήματος τουλάχιστον μίας εβδομάδας μεταξύ των περιόδων θεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από συσσώρευση.

Το ήπαρ είναι το πιο σημαντικό όργανο για την απέκκριση· περίπου το 80% της δόσης που ενίεται απεκκρίνεται στα κόπρανα και το 10-20% στα ούρα.

Ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας

Στους ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας ο μεταβολισμός και λόγω αυτού η απομάκρυνση της βινκριστίνης πιθανόν να μειώνονται, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται (βλέπε παραγράφους 4.2. και 4.4).

Παιδιά

Στα παιδιά υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση από άτομο σε άτομο και εντός του ίδιου ατόμου στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους, όπως η κάθαρση, ο όγκος κατανομής και ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης. Η κάθαρση από το πλάσμα είναι γενικά μεγαλύτερη στα παιδιά από ότι στους ενήλικες ή στα βρέφη, αλλά δεν είναι βέβαιο ότι η κάθαρση της βινκριστίνης μειώνεται με την ηλικία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η βινκριστίνη είναι τερατογόνος. Επίσης, σε μελέτες

τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιπτώσεις στη γονιμότητα και εμβρυοτοξικότητα. Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιπτώσεις συμπεριλαμβανομένων νευροτοξικότητας, αναστολής της σπερματογένεσης, μυελοκαταστολής και γαστρεντερικής τοξικότητας. Σε δοκιμασίες γονοτοξικότητας έχει καταδειχθεί ότι η βινκριστίνη διαθέτει δυναμικό πρόκλησης χρωμοσωμικών αποκλίσεων, ανευπλοειδίας και πολυπλοειδίας. Δεν υπάρχουν άλλα σχετικά προκλινικά δεδομένα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις: Λακτόζη μονοϋδρική
Διαλύτης: Νάτριο χλωριούχο, Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες
Μετά την ανασύσταση: 8 ώρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο στο οποίο περιέχεται η κόνις προς ανασύσταση και φύσιγγα στην οποία περιέχεται ο διαλύτης.

Μεγέθη συσκευασίας:

Χάρτινο κουτί με 1 φιαλίδιο κόνεως και 1 φύσιγγα με 10 ml διαλύτη.
Χάρτινο κουτί με 10 φιαλίδια κόνεως και 10 φύσιγγες με 10 ml διαλύτη.
Χάρτινο κουτί με 1 φιαλίδιο κόνεως.
Χάρτινο κουτί με 10 φιαλίδια κόνεως.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Έλεγχος πριν τη χρήση

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση ελαττωματικού περιέκτη.

Χειρισμός και απόρριψη

Τα ενέσιμα διαλύματα κυτταροτοξικών φαρμάκων πρέπει να παρασκευάζονται από εξειδικευμένο εκπαιδευμένο προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κάτω από συνθήκες που διασφαλίζουν την προστασία του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα την προστασία του προσωπικού που χειρίζεται τα φάρμακα. Ο χειρισμός της βινκριστίνης δεν πρέπει να γίνεται από προσωπικό που κυοφορεί.

Πρέπει να αποφεύγεται οποιαδήποτε επαφή με το υγρό. Τα διαλύματα πρέπει να παρασκευάζονται σε ειδικό χώρο, στον οποίο απαγορεύονται το κάπνισμα, το φαγητό και το ποτό. Κατά την παρασκευή

πρέπει να χρησιμοποιείται μία αυστηρά ασηπτική τεχνική εργασίας· χρειάζονται γάντια, μάσκα στόματος, προστατευτικά γυαλιά και προστατευτική ενδυμασία ως μέτρα προστασίας. Συνιστάται η χρήση απαγωγού με κάθετη διεύθυνση ροής. Κατά τη χορήγηση πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια. Όσον αφορά στην απόρριψη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση αυτού του προϊόντος.

Εάν τυχόν το διάλυμα έλθει σε επαφή με το δέρμα, τους βλεννογόνιους υμένες ή τους οφθαλμούς, πρέπει να λάβει χώρα αμέσως έκπλυση με άφθονο νερό.

Η εξαγγείωση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν τυχόν λάβει χώρα εξαγγείωση, η ένεση πρέπει να διακοπεί αμέσως και η πιθανώς εναπομείνασα δόση πρέπει να ενεθεί σε διαφορετική φλέβα. Η τοπική ένεση υαλουρονιδάσης 250 IU/mL (1 mL υποδόρια γύρω από τη βλάβη) και η εφαρμογή μέτριας θερμότητας στο σημείο όπου έλαβε χώρα η εξαγγείωση μπορούν να βοηθήσουν τη διασπορά του προϊόντος και να περιορίσουν την ενόχληση και την πιθανή κυτταρίτιδα στο ελάχιστο. Στη μονάδα όπου χρησιμοποιείται η θειική βινκριστίνη, πρέπει να είναι διαθέσιμο το σύστημα κυτταροστατικής εξαγγείωσης του νοσοκομείου.

Τα περιττώματα και οι έμετοι πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Ο χειρισμός των σπασμένων περιεκτών πρέπει να πραγματοποιείται με τις ίδιες προφυλάξεις και αυτοί να θεωρούνται επιμολυσμένο υπόλειμμα. Τα επιμολυσμένα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται με αποτέφρωση σε άκαμπτους, κατάλληλα επισημασμένους περιέκτες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.

Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,

Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 52 24 115

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vincristine/Pharmachemie 1 mg/vial ενέσιμο λυόφιλο: 20356/3-11-98

Vincristine/Pharmachemie 2 mg/vial ενέσιμο λυόφιλο: 20357/3-11-98

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Πρώτη έγκριση: 10-7-1986

Ανανέωση: 6-2-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1-4-2009