ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vincristin Pfizer 2 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2 ml enthalten 2 mg Vincristinsulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 200 mg Mannitol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung

Klare und farblose Lösung, die frei von sichtbaren Schwebeteilchen ist.

pH-Wert: 3,5 - 5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vincristinsulfat wird entweder alleine oder in Kombination mit anderen Onkolytika zur Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:

1. Leukämien einschließlich akute lymphatische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie und Blastenkrise einer chronischen myeloischen Leukämie
2. maligne Lymphome einschließlich Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom
3. multiple Myelome
4. solide Tumore einschließlich Mammakarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinom und Weichteilsarkom
5. solide Tumore bei Kindern einschließlich Ewing-Sarkom, embryonales Rhabdomyosarkom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, Retinoblastom und Medulloblastom
6. Immunthrombozytopenie (ITP)
   Patienten mit echter ITP, die auf eine Splenektomie und eine Kurzzeitbehandlung mit Kortikosteroiden nicht ansprechen, könnten auf Vincristin ansprechen, aber das Arzneimittel wird nicht als Primärtherapie dieser Erkrankung empfohlen. Mit den empfohlenen wöchentlichen Dosen von Vincristin konnte bei einigen Patienten bei Anwendung für 3 bis 4 Wochen eine Dauerremission erreicht werden. Wenn sich nach 3 bis 6 Dosen kein Ansprechen abzeichnet, ist ein Erfolg durch weitere Dosen auch nicht wahrscheinlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

VINCRISTINSULFAT DARF NUR INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN – BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH! Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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 für Erwachsene beträgt 1,4 mg/m^2 (höchstens 2 mg) einmal wöchentlich.
Kinder tolerieren eine höhere Dosis: 1,4 - 2,0 mg/m^2 einmal wöchentlich. Kinder, die 10 kg oder weniger wiegen, erhalten als übliche Anfangsdosis 0,05 mg/kg einmal wöchentlich.

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 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.

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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die berechnete Dosis von Vincristinsulfat-Lösung darf NUR über eine Vene, entweder mittels intravenöser Injektion (i.v. Bolus) oder Infusion (i.v.), nach Therapieprotokoll und unter ständiger Überwachung auf Zeichen einer Extravasation verabreicht werden.

<u>Intravenöse Bolusinjektion</u>

Die direkte Injektion in die Vene (i.v. Bolus) oder intravenös in einen Katheter/eine Nadel kann über eine Dauer von etwa einer Minute erfolgen.

<u>Intravenöse Infusion</u>

Die Vincristinsulfat Injektionslösung kann über einen flexiblen Plastikbehälter (z. B. Infusionsbeutel) oder in eine laufende Infusion mit normaler Kochsalz- oder Glucoselösung infundiert werden, je nachdem, welche Form der Verabreichung für den Patienten geeigneter ist (siehe Abschnitt 6.2). Es wird empfohlen, die Lösung über 5 bis 10 Minuten nach Verdünnung in einem 50 ml Infusionsbeutel (50 ml Natriumchlorid oder anderes geeignetes Lösungsmittel) zu verabreichen. Nach der Verabreichung ist die Vene gründlich zu spülen. Es ist sorgfältig darauf zu achten, eine Extravasation zu vermeiden, da dies zu lokalen Ulzerationen führen kann.

Zur Reduktion der Möglichkeit von Medikationsfehlern mit tödlichem Ausgang aufgrund einer falschen Verabreichungsroute wird dringend empfohlen, Vincristinsulfat nicht in einer Spritze, sondern in einem flexiblen Plastikbehälter zu verdünnen und diesen gut ersichtlich mit der Aufschrift „NUR ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG – BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH!“ zu versehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)**.** Spritzen, die Vincristinsulfat enthalten, müssen auf die gleiche Art beschriftet werden.

Magistral zubereitete Spritzen mit Vincristinsulfat müssen mit einer entsprechenden Verpackung mit folgender Aufschrift versehen sein: „Abpackung erst unmittelbar vor der Injektion abnehmen. NUR ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG – BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH!“

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

Die zu injizierende Dosis Vincristinsulfat ist mit größter Sorgfalt zu berechnen und zu verabreichen, weil eine Überdosierung schwerwiegende und sogar tödliche Wirkungen haben kann.

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

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.

4.3 Gegenanzeigen

Vincristinsulfat ist kontraindiziert

- bei Patienten, die überempfindlich gegen Vincristinsulfat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind
- bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Charcot-Marie-Tooth-Syndrom in der demyelinisierenden Form)
- bei Patienten mit Verstopfung und drohendem Ileus, besonders bei Kindern
- bei Patienten, die eine Strahlentherapie unter Einbeziehung der Leber erhalten
- Schwangerschaft (1. Trimenon)
- Stillzeit
- Die intrathekale Verabreichung von Vincristinsulfat führt für gewöhnlich zum Tod (siehe Abschnitt 4.4).

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! (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3)

Vincristinsulfat darf nicht intramuskulär, subkutan oder intrathekal verabreicht werden.

Die intrathekale Verabreichung von Vincristinsulfat führt für gewöhnlich zum Tod des Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Nach versehentlich intrathekaler Applikation muss sofort neurochirurgisch interveniert werden, um einer aufsteigenden Lähmung, die zum Tod führt, vorzubeugen. 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 versehentlich intrathekal gegeben wurde, muss entsprechend dem publizierten Vorgehen in solchen Fällen, bei denen die Patienten überlebten, sofort nach der Injektion mit der folgenden Notfallbehandlung begonnen werden:

1. Entfernung von so viel 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. Gefrorenes Frischplasma ist anzufordern und, sobald es zur Verfügung steht, sind 25 ml davon auf 1 Liter Ringer-Lactat-Lösung zuzusetzen.
3. 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 Folinsäure, 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.

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.

Paravasate müssen vermieden werden. Kommt es doch zur Paravasation, muss die Verabreichung 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.

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).

Besondere Aufmerksamkeit ist Patienten mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen zu widmen. Patienten, die Vincristin in Kombination mit anderen potentiell neurotoxischen Arzneimitteln erhalten, müssen sorgfältig beobachtet werden.
Eine Leberfunktionsstörung kann zu einer erhöhten Kreislaufkonzentration von Vincristin und verlängerter Plasmahalbwertzeit mit verstärkten Nebenwirkungen führen.

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.
Bei Befall des Zentralnervensystems (ZNS-Leukämie) sind zusätzliche Mittel erforderlich, da Vincristin Pfizer nicht in ausreichendem Maß die Blut-Hirn-Schranke passiert.

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

Empfohlen werden Maßnahmen zur Vorbeugung von Verstopfung.

Paralytischer Ileus kann insbesondere bei Kindern und älteren Patienten auftreten.

Vincristin ist bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen mit Vorsicht anzuwenden.

Eine wirksame Therapie mit Vincristin Pfizer verursacht seltener Granulozytopenie als die mit Vinblastinsulfat oder anderen onkolytischen Mitteln. Eine Nebenwirkungsstudie bei Behandlung mit Vincristin Injektionslösung zeigte in allen Altersgruppen, dass die Nebenwirkungen, die eine Dosislimitierung erforderlich machten, in der Regel eher neuromuskulärer Natur als knochenmarktoxisch waren. Trotzdem sollten sowohl Arzt als auch Patient wegen der Gefahr einer Granulozytopenie eventuelle Zeichen einer infektiösen Komplikation aufmerksam verfolgen. Obwohl eine bereits bestehende Granulozytopenie die Verabreichung von Vincristin Pfizer nicht unbedingt kontraindiziert, muss bei deren Auftreten während der Behandlung das Nutzen-Risiko-Verhältnis genau erwogen werden.

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 komplettes 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.

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 für einen Zeitraum nach Beendigung der Therapie müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen (siehe auch Abschnitt 4.6).

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 Wechsel-wirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und antineoplastischen Chemotherapeutika erfordern eine häufigere INR (International Normalised Ratio)-Kontrolle, wenn der Patient mit oralen Gerinnungshemmern behandelt werden soll.

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

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die als CYP3A-Hemmer/Induktoren bekannt sind oder bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung. 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, Fluconazol, Erythromycin, Cyclosporin, Nifedipin und Nefazodon. Induktoren wie Johanniskraut sollten mit Vorsicht verabreicht werden.

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.

Obwohl keine In-vitro- oder In-vivo-Studien dazu vorliegen, kann Voriconazol die Plasmaspiegel von Vinca-Alkaloiden, einschließlich Vincristin, erhöhen und zu Neurotoxizität führen. Es wird daher empfohlen, eine Dosisanpassung für Vincristinsulfat in Erwägung zu ziehen.

Phenytoin und Fosphenytoin

Berichten zufolge senkte die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und antineoplastischen Chemotherapeutikakombinationen, 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

Zu beachten ist, dass die Anwendung von neurotoxischen Arzneimitteln (z. B. Isoniazid und L-Asparaginase, sowie Cyclosporin A) bei Patienten, die mit Vincristin behandelt werden, zur Entstehung schwerer und anhaltender peripherer Neuropathien führen kann. Diesen Patienten dürfen Arzneimittel mit bekannten neurotoxischen Effekten nur mit Vorsicht und unter kontinuierlicher neurologischer Kontrolle gegeben werden.
L-Asparaginase kann die hepatische Clearance von Vincristin vermindern. Bei einer Kombinations-behandlung sollte Vincristin 12 - 24 Stunden vor dem Enzym verabreicht werden, um die Toxizitäts-erscheinungen zu minimieren.

Impfstoffe

Die gleichzeitige Verabreichung von Vincristinsulfat und einem Lebendvirusimpfstoff kann die Virusreplikation erhöhen, die Nebenwirkungen des Impfvirus verstärken und/oder die Antikörperreaktion des Patienten auf den Impfstoff selbst verringern, da die normalen Abwehrmechanismen durch die Behandlung mit Vincristinsulfat unterdrückt werden können. Die Immunisierung solcher Patienten muss mit äußerster Vorsicht und nur nach sorgfältiger Beurteilung des hämatologischen Bildes sowie mit Zustimmung des Arztes, der die Vincristinsulfattherapie durchführt, erfolgen. Der Zeitraum zwischen dem Absetzen des immunsupprimierenden Arzneimittels und der Wiederherstellung der Fähigkeit des Patienten, auf den Impfstoff zu reagieren, hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab und variiert schätzungsweise zwischen 3 Monaten und 1 Jahr.

Tot- oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe reduziert sein.

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.

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSFs) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren (GM-CSFs):

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.

G-CSFs wie Filgrastim und Pegfilgrastim sollten aufgrund des erhöhten Risikos einer Myelosuppression mindestens 24 Stunden nach einer zytotoxischen Chemotherapie, einschließlich Vincristinsulfattherapie, verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Anwendung von Vincristinsulfat nicht schwanger zu werden. Aufgrund der Möglichkeit einer Genotoxizität, Teratogenität und Embryotoxizität müssen gebärfähige weibliche Patienten während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Vincristinsulfat eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
Aufgrund der Möglichkeit einer Genotoxizität sollten männliche Patienten mit gebärfähigen weiblichen Partnerinnen angewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Vincristinsulfat eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

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 tierexperimentellen Studien und der Pharmakodynamik der Substanz darf Vincristin während der Schwangerschaft vor allem im ersten Trimenon nicht angewendet werden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Vincristin muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für einen Zeitraum danach geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen“).
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 und für 1 Monat nach der letzten Dosis der Behandlung unterbrochen werden. Alternativ muss die Behandlung unter entsprechender Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter während des Stillens abgesetzt werden.

Fertilität

Basierend auf klinischen Berichten kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Es wird empfohlen, die Möglichkeit einer Fertilitätserhaltung mit Männern und Frauen vor der Behandlung zu besprechen.

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

Es existieren keine Daten zu den Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Auf Grund der (neurologischen) Nebenwirkungen muss damit gerechnet werden, dass dieses Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: 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 zusammenhingen, 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“).

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 Kranialnerv 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.

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

Nicht bekannt: 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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Veno-okklusive Erkrankung der Leber, besonders bei Kindern

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 beobachtete 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die nach Anwendung von Vincristin Pfizer auftretenden Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Deshalb ist zu erwarten, dass bei einer Überschreitung der empfohlenen Dosis die Nebenwirkungen besonders stark in Erscheinung treten. Bei Kindern unter 13 Jahren hatten Überdosierungen von Vincristinsulfat, die das 10fache der empfohlenen therapeutischen Dosis betragen haben, tödliche Folgen. Schwere Überdosierungserscheinungen sind bei Kindern zwischen 3 und 4 mg/m^2 Körperoberfläche, bei Erwachsenen nach Einzeldosen von 3 mg/m^2 Körperoberfläche oder darüber zu erwarten.

Zu den unterstützenden Maßnahmen bei Überdosierung zählen:

1. Verhütung der Nebenwirkungen, die von einer Störung in der Sekretion des antidiuretischen Hormons herrühren. Dies heißt u.a.: Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme und eventuell die Anwendung eines auf die Henle'sche-Schleife und die Funktion des distalen Tubulus wirkenden Diuretikums.
2. Verabreichung von antikonvulsiv wirksamen Medikamenten zur Verhinderung von Krampfanfällen
3. Anwendung von darmmotilitätsteigernden Medikamenten, um einem Ileus vorzubeugen (in einigen Fällen kann eine Dekompression des Gastrointestinaltrakts erforderlich sein) bzw. Einläufe zur Ileusprophylaxe
4. Überwachung des Kreislaufsystems
5. Tägliches Blutbild, um den Transfusionsbedarf zu erkennen

Da man Labortiere mit Folinsäure vor letalen Vincristin-Dosen schützen kann, erscheint es sinnvoll, Patienten, die eine Überdosis von Vincristin Pfizer erhalten haben, ebenfalls mit Folinsäure in folgender Dosierung zu behandeln:

100 mg Folinsäure i.v. alle 3 Stunden über 24 Stunden, und hierauf zusätzlich alle 6 Stunden mindestens über weitere 48 Stunden.
Nach theoretischer Berechnung aus pharmakokinetischen Daten müssten die Gewebespiegel von Vincristin mindestens 72 Stunden lang wesentlich erhöht bleiben. Eine Behandlung mit Folinsäure entbindet nicht von der Notwendigkeit, die obengenannten unterstützenden Maßnahmen zu ergreifen.

Da das Mittel nur zu einem sehr geringen Teil im Dialysat wiedergefunden wird, ist eine Hämodialyse als Gegenmaßnahme bei Überdosierungen nicht zielführend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vinka-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01CA02

Vincristin bindet sich an mikrotubuläre Proteine (z. B. Tubulin), die für die Spindelbildung in schnell teilenden Zellen eine wesentliche Rolle spielen und führt zu deren Depolymerisation. Die tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindelbildung und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vincristin wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer. Wegen der fehlenden intakten Mitosespindel verteilen sich die Chromosomen über das ganze Zellplasma oder häufen sich zu ungewöhnlichen Formationen, wie z.B. Sternen an. Da die Chromosomensegregation nicht nach der Regel erfolgen kann, sterben die Zellen ab.

Die tubulinbindende Stelle von Vincristinsulfat ist die gleiche, die von anderen Vinca-Alkaloiden besetzt ist, weicht aber von anderen tubulinbindenden Alkaloiden wie Colchicin und Podophyllotoxin ab. Für die Tubulinhemmung werden nur minimale Konzentrationen von Vincristinsulfat benötigt (< 0,1 mol).

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 ± 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 Halbwertzeit 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 Eliminationshalbwertzeit. 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 Potenzial zur Auslösung von Chromosomenabweichungen, Aneuploidie und Polyploidie besitzt. Weitere präklinische Daten von Bedeutung existieren nicht.

Als klassischer Tubulinbinder ist der primäre Wirkmechanismus von Vincristin die Aneugenität. Bei höheren Dosen und einer Anwendung über längere Zeiträume kann jedoch das Auftreten von Klastogenität nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol und Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nur mit Natriumchlorid- und Glucoselösungen mischen.
Vincristin Pfizer soll nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Lösungen von Vincristinsulfat sollen einen pH Wert von 3,5 - 5,5 haben.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Kühlschranktemperatur (2 - 8 °C) lagern. Lichtschutz erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionsflasche aus durchsichtigem Glas (Typ I) mit latexfreiem Bromobutyl Stopfen und Aluminiumverschluss mit Flip-Off-Kappe aus Kunststoff. Die Injektionsflasche ist mit einer schützenden, durchsichtigen Kunststoffhülle (Onco-Tain) ummantelt.

Packungsgrößen: 1 Injektionsflasche zu 2 ml und 5 Injektionsflaschen zu 2 ml

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 Zytostatikalösungen 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.

Exkremente 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.

Die Entsorgungshinweise für Zytostatika sind zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22267

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Dezember 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten