

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oncovin 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinkristiinisulfaatti 1 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää: 1,3 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja 0,2 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia (E216).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. Vain i.v.-käyttöön.
Oncovin-injektioneste on kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 3,5–5,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutti leukemia. Myönteisiä tuloksia on saatu hoidettaessa akuuttia lymfaattista leukemiaa, kantasoluleukemiaa, akuuttia myelooista leukemiaa sekä leukeemistunutta lymfosarkomaa.

Vinkristiini on osoittautunut hyödylliseksi kombinoituna muihin solunsalpaajiin hoidettaessa Hodgkinin tautia, malignia lymfoomaa (lymfosyytti-, mixed cell- ja histiosyyttilymfoomaa sekä erilaistumatonta ja diffuusia lymfoomaa), rabdomyosarkomaa, neuroblastoomaa, osteogeenista sarkomaa, mycosis fungoidesta, Ewingin sarkomaa, rintasyöpää, malignia melanoomaa, keuhkon pienisoluista karsinoomaa ja lapsuusiän gynekologisia kasvaimia.

Hyvä hoitovaste on saatu myös useiden pediatrien maligniteettien kombinaatiohoidosta.

Pysyviä remissioita on saatu myös idiopaattisessa trombosytopeenisisessä purpurassa, kun tauti ei ole reagoinut splenektomiaan ja steroidihoitoon. Tämä hoitovaste näkyy jo 3–6 annoksen jälkeen tai sitten tällä lääkkeellä ei päästä lainkaan remissioon ITP:ssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Oncovinia antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinkristiinin käyttöön.

Annostus

Neurotoksisuus näyttää olevan suhteessa annoksen suuruuteen. Tarvittava annos on laskettava ja annettava huolellisesti. Yliannostuksella voi olla fataalit seuraukset. Tavallinen aikuisten annos on 1,4 mg/m².

Pediatriset potilaat

Tavallinen lasten annos on 2 mg/m². Alle 10-kiloisten lasten aloitusannos on 0,05 mg/kg annosteltuna kerran viikossa.

Annos on puolitettava, jos seerumin bilirubiiniarvo on > 50 µmol/l.

Antotapa

Ainoastaan i.v. -käyttöön. Oncovinin intratekaalinen antotapa on fataali.

Oncovin-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Laskettu Oncovin-määrä annetaan suonensisäisesti kerran viikossa. Oncovin-liuos voidaan myös injisoida infuusioletkuun tiputuksen aikana (9 mg/ml natriumkloridiliuos tai 50 mg/ml glukoosiliuos).

Injektion tulee kestää noin minuutin. Annettavan liuoksen pitää olla kirkas.

Huomautus:

On tärkeää valita injisointiin mahdollisimman suuri laskimo ja varmistua siitä, että neula on asianmukaisesti laskimossa ennen Oncovinin injisointia. Jos lääkettä joutuu ympäröivään kudokseen i.v.-annon aikana, seurauksena on voimakas ärsytys, minkä vuoksi injektio on keskeytettävä heti. Mahdollinen jäljellä oleva lääkemäärä annetaan toiseen laskimoon. Paikallinen hyaluronidaasi-injektio ja injektiokohdan lämmittäminen helpottavat lääkkeen jakautumista ja niiden katsotaan vähentävän kipua ja selluliitin mahdollisuutta.

Onkolyyttisten aineiden käsittelyssä noudatetaan annettuja ohjeita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vinkristiiniä ei tule antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, mikäli maksa on hoitokentässä.

Leukopeniariskin takia kehoitetaan sekä lääkäreitä että potilasta tarkkailemaan komplisoivan infektion oireita. Vaikka potilaalla jo mahdollisesti oleva leukopenia ei ole kontraindikaatio, on annos ja antoväli tarkkaan harkittava.

Maksan vajaatoiminnassa suositellaan varovaisuutta Oncovinia käytettäessä.

Charcot-Marie-Tooth -syndrooma (myeliinikatomuoto).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutus atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden kanssa

Atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden ja vinkristiinin samanaikainen käyttö on yhdistetty neurotoksisuuteen ja muihin vakaviin haittavaikutuksiin, joita ovat muun muassa kouristuskohtaukset, perifeerinen neuropatia, antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) ja paralyttinen ileus. Varataan atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden käyttö vinkristiinia saavilla potilailla ainoastaan sellaisille potilaille, joille ei ole olemassa vaihtoehtoisia sienilääkehoitoja (ks. kohta 4.5).

Varoitus. Oncovinia antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinkristiinin käyttöön.

Ainoastaan i.v. -käyttöön. Oncovinin intratekaalinen antotapa on fataali.

Oncovinia sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Mikäli Oncovin-injektionestettä on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, välittömät neurokirurgiset toimenpiteet ovat välttämättömiä, jotta voitaisiin estää kehittyvä, kuolemaan johtava halvaus. Kuitenkaan

vain harvoin hengenvaarallinen halvaus ja sitä seuraava kuolema on voitu estää ja silloinkin vakavin, pysyvin neurologisin puutosoirein.
Tapauskuvauksissa on käytetty Ringerin laktaattiliuosta, joka voidaan korvata 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella.

Niiden julkaistujen tapauskuvausten perusteella, joissa vinkristiiniä on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, **tulee aloittaa välittömästi seuraavat toimenpiteet:**

1. Poistetaan lannepiston kautta niin paljon selkäydinnestettä kuin mahdollista.
2. Epiduraalikatetrin kautta, joka on asetettu subaraknoidaalitilaan alkuperäisen lannepiston suhteen ylempään nikamaväliin, aloitetaan huuhtonta Ringerin laktaattiliuoksella. Niin pian kuin tuoretta jääplasmaa on saatavilla, huuhtelua jatketaan Ringerin laktaattiliuoksella, johon 1 litraan on sekoitettu 25 ml jääplasmaa.
3. Neurokirurgin toimesta asetetaan katetri aivojen sivukammioon, jonka kautta jatketaan Ringerin laktaattiliuoksen antoa ja huuhtelunesteen annetaan poistua lannepistolla asetetun katetrin läpi suljettuun volyymimittauksella varustettuun systeemiin.

Pelkkää Ringerin laktaattiliuosta annetaan jatkuvana infuusiona nopeudella 150 ml/t. Kun jääplasma on lisätty Ringerin laktaattiliuokseen, infuusion antonopeus on 75 ml/t.

Huuhtelunopeus pyritään säätämään sellaiseksi, että selkäydinnesteen proteiiniipitoisuus on 1500 mg/l.

Seuraavia hoitotoimenpiteitä on käytetty, joskaan ne eivät ehkä ole välttämättömiä:

- 10 g glutamiinihappoa on annettu i.v. 24 tunnin jatkuvana infuusiona ja sen jälkeen oraalisesti 500 mg 3:sti päivässä kuukauden ajan.
- Foolihappoa on annettu 100 mg i.v. kertainjektiona ja sen jälkeen infuusiona 25 mg/t 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen foolihapon antoa on jatkettu 25 mg:n kertainjektiona joka 6. tunti viikon ajan.
- Pyridoksiinia on annettu 50 mg:n infuusiona 30 minuutin aikana 8 tunnin välein.

Näiden merkitys neurotoksisuuden lieventämisessä on epäselvä.

Ennen hoidon aloittamista on potilasta tai hänen vanhempiaan informoitava mahdollisista haittavaikutuksista.

Vinkristiinihoidon yhteydessä on kuvattu akuuttia virtsahapponefropatiaa, jota voi esiintyä onkolyyttien käytön yhteydessä. Seerumin virtsahapon akuutti kohoaminen voi ilmetä akuutin leukemia remission alkuvaiheessa. Siksi on tärkeää seurata 3–4 ensimmäisen hoitoviikon aikana seerumin virtsahappopitoisuutta ja nestetasapainoa sekä ylläpitää virtsaneritystä sopivalla tasolla virtsahapponefropatian estämiseksi.

Joissakin tapauksissa voi alkalien antaminen olla suositeltavaa, jolla lisätään uraatin liukoisuutta virtsassa.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Keskushermostoleukemiaa on raportoitu potilailla, joiden leukemia on muuten menestyksellisesti hoidettu vinkristiiniillä. Tämä viittaa siihen, että vinkristiini ei penetroidu selkäydinnesteeseen.

Jos potilaalla on keskushermostoleukemia, tarvitaan todennäköisesti yhdistelmähoitoa, koska vinkristiini ei läpäise veriaivoestettä riittävästi.

Jos potilaalla ilmenee leukopeniaa tai komplisoitu infektio, seuraavan annoksen siirtämistä tulee harkita.

Jos potilaalla on neuromuskulaarisairaus tai hän saa yhdistelmähoitoa potentin neurotoksisen aineen kanssa, annoksen kokoon ja haittavaikutuksiin tulee kiinnittää erityistä huomiota.

Jos vinkristiiniä joutuu silmään, voi tästä seurata vakava ärsytysreaktio. Mikäli vinkristiiniä joutuu silmiin, on silmiä huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä.

Joillakin potilailla voi valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrä laskea, etenkin jos aiempi terapia tai sairaus on heikentänyt luuytimen toimintaa. Siksi ennen jokaista annosta tulisi selvittää valkoisten verisolujen määrä.

Yhdistelmähoidon jälkeen murrosiän ohittaneilla saattaa ilmetä amenorreaa tai atsoospermiaa.

Yhdistelmähoidon lopettamisen jälkeen palautumiseen saattoi mennä joillakin potilailla useita kuukausia.

Sytostaattien yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on harvoin raportoitu allergisia reaktioita, kuten anafylaksiaa ihottumaa ja turvotusta, jotka on ajallisesti yhdistetty vinkristiiniin.

Vinkristiinihoidosta aiheutuvaan ummetukseen on syytä varautua ennaltaehkäisevin toimin.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää parahydroksibentsoaatteja, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä) ja poikkeustapauksissa bronkospasmia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Akuuttia hengenahdistusta sekä bronkospasmia on raportoitu vinka-alkaloidien annostuksen jälkeen. Näitä reaktioita on ilmennyt useimmiten, kun vinka-alkaloideja on käytetty yhdessä mitomysiini-C:n kanssa. Tehokkaat ja nopeat toimenpiteet voivat olla tarpeen etenkin, jos potilaalla on aikaisemmin ollut keuhkojen toiminnan vajausta. Reaktio voi alkaa minuutteja tai useita tunteja vinkainjektion jälkeen ja se voi ilmetä jopa 2 viikon kuluttua mitomysiiniannoksen jälkeen. Seurauksena voi olla pitkäaikaista hoitoa vaativa hengenahdistus eikä seuraavaa vinkristiiniannosta suositella.

Fenytoiinin ja onkolyyttien samanaikainen käyttö lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta. Fenytoiiniannoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen vinkristiinihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkettä, joka metaboloituu sytokromi P450-isoentsyymiperheen-CYP 3A kautta ja potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Vinkristiiniin ja itrakonatsolin (tunnettu inhibiittori) tai ketokonatsolin samanaikaisen käytön on raportoitu pahentavan neuromuskulaarisia häirtävaikutuksia.

Atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, isavuonatsoli ja flukonatsoli) samanaikainen käyttö vinkristiiniin kanssa voi lisätä vinkristiiniin pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa neurotoksisuuden ja muiden häirtävaikutusten varhaiseen ilmaantumiseen ja/tai suurempaan vaikeusasteeseen (ks. kohta 4.4). Siksi vinkristiiniä saavilla potilailla atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja niitä saa käyttää vain silloin, kun vaihtoehtoisia sienilääkehoitoja ei ole saatavilla tai kun yhdistelmän mahdolliset hyödyt ovat sen riskejä suuremmat. Potilaita on seurattava tiiviisti samanaikaiseen käyttöön liittyvien häirtävaikutusten varalta.

Kun vinkristiiniä käytetään yhdessä L-asparaginaasin kanssa, vinkristiini tulee antaa 12-24 tuntia ennen L-asparaginaasia toksisuuden minimoimiseksi, sillä L-asparaginaasin anto ennen vinkristiiniä voi hidastaa vinkristiiniin maksapuhdistumaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vinkristiini voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Siksi sen käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Vinkristiiniä ei ole olemassa kontrolloituja raskaudenaikaisia tutkimuksia. Potilasta on informoitava mahdollisista sikiölle aiheutuvista vaaroista, jos vinkristiiniä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi vinkristiinihoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinkristiini äidinmaitoon, koska riittävä tutkimustieto ei ole käytettävissä. Koska useat lääkeaineet kulkeutuvat äidinmaitoon ja on olemassa vaara, että vinkristiini aiheuttaa häirtävaikutuksia imeväiselle, on tehtävä päätös joko lääkityksen tai imetyksen lopettamista huomioiden hoidon tarpeellisuus äidille.

Hedelmällisyys

Hoidettaessa naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, heitä pitäisi neuvoa välttämään raskaaksi tulemista hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vinkristiini on voimakkaasti vaikuttava lääkeaine. Ennen lääkkeen antoa potilasta on varoitettava vinkristiinin mahdollisista haittavaikutuksista.

4.8 Haittavaikutukset

Pienillä annoksilla esiintyy harvoin vakavia haittavaikutuksia. Annoksen ollessa suuri ja/tai hoitoajan ollessa pitkä, haittavaikutuksia voi esiintyä, joista hiustenlähtö ja neuromuskulaariset häiriöt ovat tavallisimpia. Neuromuskulaariset häiriöt alkavat tavallisesti parestesioina ja neuriittikipuina, mutta voivat kehittyä vaikeiksi motorisiksi häiriöiksi.

Osa haittavaikutuksista, kuten leukopenia, neuriittikivut ja ummetus ilmenevät viikoittaisen kerta-annoksen jälkeen. Annosta pienennettäessä oireet lievenevät tai häviävät noin 6 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta lukuun ottamatta neuromuskulaarisia haittavaikutuksia, jotka voivat kestää pitempään. Haittavaikutusten vakavuus näyttää voimistuvan, jos viikoittainen lääke annetaan jaettuina annoksina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä ja käyttäen seuraavaa esiintymistiheysluokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Tutkimukset	<i>Melko harvinainen:</i> painonlasku <i>Tuntematon:</i> virtsahapon nousu veressä ja virtsassa
Sydän	<i>Tuntematon:</i> sydänvaikutuksia, kuten infarkti, angina pectoris, ohimeneviä muutoksia EKG:ssä, jotka liittyvät koronaariiskemiaan ¹
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> leukopenia <i>Yleinen:</i> trombosytopenia, anemia, vaikutuksia verihitaleisiin ja punasoluihin <i>Tuntematon:</i> ohimenevä trombosytoosi
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> neuromuskulaariset vaivat ² , neuropatia, johon liittyy kosketusarkuus, sormien ja varpaiden tunnottomuus, neuropaattinen kipu, syvien jänneheijasteiden häviäminen, lihasheikkous, ataksia ja pareesi, kävelyvaikeudet <i>Yleinen:</i> motoriset vaikeudet, pohjehermon pareesi, pyörtyys, kasvohermon tai äänihuulten halvaantuminen <i>Melko harvinainen:</i> keskushermostohäiriöt, johon liittyy tajunnan menetys, kooma, enkefalopatia, päänsärky ja kouristukset varsinkin lapsilla
Silmät	<i>Hyvin yleinen:</i> ptosis <i>Yleinen:</i> aivohermohalvaus ekstraokulaarilihaksissa <i>Harvinainen:</i> ohimenevä kortikaalinen sokeus, kaksoiskuvat, optinen neuropatia, optikusatrofia ja sokeus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Harvinainen:</i> keskipitkä tai pysyvä kuulon alentuminen (osittainen tai täydellinen kuuroutuminen) ³
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen:</i> käheys <i>Harvinainen:</i> kurkkukipu <i>Melko harvinainen:</i> vakava bronkospasmi ja akuutti hengenahdistus ⁴
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> ummetus, vatsakipu ja -kouristukset, pahoinvointi, oksentelu ⁵ <i>Yleinen:</i> ripuli, paralyttinen ileus <i>Melko harvinainen:</i> suun limakalvon tulehdus ja haavaumat, mahasuolikanavan verenvuoto, perforaatio ja/tai nekroosi <i>Harvinainen:</i> haimatulehdus <i>Tuntematon:</i> korvasylkirauhaseen liittyvä kipu

Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i> polyuria, dysuria, virtsaretentio, virtsarakon atonia ja virtsainkontinenssi
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen:</i> hiusten lähtö, mikä yleensä on reversiibeli <i>Yleinen:</i> ihottuma <i>Harvinainen:</i> selluliitti, auringonvalolle herkistyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> leukakipu, myalgia, luukipu, selkäkipu, raajojen kipu
Umpieritys	<i>Harvinainen:</i> antidiureettisen hormonin (SIADH, Schwartz-Bartters -syndrooma) erityshäiriö, hyponatremia ja nesteretentio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<i>Hyvin yleinen:</i> ruokahaluttomuus <i>Tuntematon:</i> hyperurikemia, mikä voi johtaa munuaisvaurioon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Harvinainen:</i> sekundaarinen malignisairaus
Verisuonisto	<i>Melko harvinainen:</i> verenpaineen nousu tai lasku
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> ärsytys tai tulehdus injektiokohdassa <i>Melko harvinainen:</i> kuume <i>Harvinainen:</i> edeema
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> yliherkkyysreaktiot, kuten anafylaksia
Maksa ja sappi	<i>Harvinainen:</i> Budd-Chiaris -syndrooma (veno-oklusiivinen maksasyndrooma) erityisesti lapsilla
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Tuntematon:</i> infertiliteetti sekä miehillä (atsospermia) että naisilla (amenorrhea) ja ne voivat olla pysyviä riippuen potilaan iästä ja käytetystä annoksesta, kiveskipu
Psykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i> agitaatio, hallusinaatiot <i>Harvinainen:</i> psykoosi, depressio, agitaatio, insomnia, sekavuus, hourailu

¹Sepelvaltimosairauksia ja sydäninfarktia on raportoitu, erityisesti käytettäessä yhdistelmähoitoa muiden sytostaattien kanssa tai sädehoidon jälkeen.

²Neurologisten häirtäv vaikutusten esiintyminen riippuu käytetystä annoksesta ja potilaan iästä. Neuromuskulaariset oireet alkavat usein parestesiaoina ja tuntohäiriöinä, ja hoidon jatkuessa voivat muuttua neuropaattiseksi kivuksi ja vakaviksi motorisiksi häiriöiksi. Vielä ei ole löydetty mitään lääkettä, joka auttaisi neurologisiin häirtäv vaikutuksiin. Häirtäv vaikutukset voivat kestää koko hoidon ajan, mutta yleensä häviävät muutaman viikon ja kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta. Joillakin potilailla neurologiset oireet saattavat kestää useita kuukausia hoidon jälkeen. Useissa kliinisissä julkaisuissa suositellaan, että neurologisten häirtäv vaikutusten välttämiseksi vinkristiinisulfaatin annos ei saisi ylittää 2 mg:aa viikossa. Potilailla, joilla on neurologisia häiriöitä, on suurempi neurotoksisuuden vaara.

³Vinka-alkaloidihoito voi aiheuttaa vestibulaari- ja kuulohermon, 8. selkäydinhermon vaurioitumisen. Vaurio voi aiheuttaa osittaisen tai täydellisen kuuroutumisen, joka voi kestää kohtalaisen pitkään tai jäädä pysyväksi ja johon liittyy tasapainohäiriöitä, pyörrytystä, huimausta, silmävärve. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun vinkristiinisulfaattia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, jotka ovat ototoksisia, kuten platinayhdisteet.

⁴Nämä häirtäv vaikutukset esiintyvät yleensä käytettäessä yhdistelmähoitoa mitomysiinin kanssa (ks. kohta 4.5). Häirtäv vaikutukset voivat ilmaantua välittömästi tai viiveellä vinkristiinihoidon yhteydessä.

⁵Neuroviskeraalisesta vaurioista johtuen mahasuolikanavan häirtäv vaikutuksia ovat ummetus, vatsakipu ja -kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja inkontinenssi. Ummetusta voidaan hoitaa tavallisella peräruiskeella ja laksatiiveilla. Koska ummetus vinkristiinää käytettäessä voi johtua ulosteen pakkaantumisen proksimaaliseen paksusuoleen, peräsuoli voi olla tuseerattaessa tyhjä. Koliikin kaltainen vatsakipu peräsuolen ollessa tyhjä voi johtaa lääkärin virhearvioon. Vatsan natiiviröntgenkuva on tällöin diagnostisesti hyödyllinen. Ummetuksen ennaltaehkäisy on suositeltavaa kaikilla vinkristiinisulfaatilla hoidettavilla potilailla. Paralyttinen ileus häviää vinkristiinihoidon väliaikaisella keskeyttämisellä ja oireenmukaisella hoidolla. Paralyttinen ileus voi esiintyä erityisesti lapsilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Koska haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvia, myös liika-annoksen oireet ovat samoja, mutta ilmenevät voimakkaampina. Vakavia oireita voi ilmetä lapsilla annoksella 3-4 mg/m² ja aikuisilla yksittäisen 3 mg/m² tai suuremman annoksen yhteydessä. Alle 13-vuotiailla lapsilla on raportoitu kuolemantapauksia, kun käytettiin suositeltuihin annoksiin nähden 10-kertaisia annoksia.

Hoito

Liika-annoksen hoitona voidaan käyttää

1. anti-diureettisen hormonin häiriintyneestä erityksestä johtuvien oireiden hoitoa (nesterajoitus ja loopdiureetti)
2. antikonvulsivista lääkitystä sekä
3. peräruiskeita ileuksen estämiseksi. Lisäksi tulee seurata
4. sydämen toimintaa ja verenpainetta ja
5. määrittää verenkuvan päivittäin.

Lisäksi foolihappoa voidaan antaa 100 mg i.v. kolmen tunnin välein vuorokauden ajan ja sitten kuuden tunnin välein kahden vuorokauden ajan. Vinkristiinin kudospitoisuudet pysyvät korkeina vähintään seuraavat 72 tuntia.

Nopean kudoksiin sitoutumisen jälkeen suurin osa vinkristiinisulfaateista erittyy sappeen. Hemodialyysistä ei ole apua, koska dialyysissä on vain hyvin pieniä määriä vinkristiiniä. Haittavaikutukset voivat ilmetä voimakkaampina potilailla, joilla on maksasairaus, joka sinällään alentaa sapen eritystä.

Suun kautta nautitun vinkristiinin vaikutuksia ei tunneta ihmisellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntaajat, vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01CA02

Vinkristiini on Vinca roseasta eristetty alkaloidi. Vinkristiinin vaikutusmekanismi ei täysin tunneta, mutta *in vitro* vinkristiini pysäyttää solujen jakautumisen metafaasiin estämällä sukkularihmojen muodostumisen.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Syöpäpotilailla tehtyjen tutkimusten perusteella vinkristiini näyttää eliminoituvan kolmivaiheisesti nopean i.v.-injektion jälkeen. 15-30 minuutin kuluttua injektioista yli 90 % lääkeaineesta on jakautunut kudoksiin voimakkaasti, muttei irreversibelisti. Jakaantumisvaiheen ensimmäinen puoli-aika on 5 min, keskimmäisen

vaiheen puoliintumisaika on 2,5 t ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 85 t (vaihteluväli 19-155 t).

Vinkristiini ei läpäise veriaivoestettä sanottavassa määrin.

Biotransformaatio

Vinkristiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Se metaboloituu maksan sytokromi P450-isoentsyymiperheen CYP 3A:n kautta. Näiden entsyymien toimintaa inhiboivien lääkkeiden samanaikainen käyttö tai maksan toimintahäiriö saattavat heikentää ko. metaboliareittiä (ks. myös kohta 4.5).

Eliminaatio

Vinkristiini erittyy pääasiassa sappeen. Noin 80 % i.v.-annoksesta erittyy ulosteisiin ja 10-20 % virtsaan. Haittavaikutukset saattavat ilmetä voimakkaampina potilailla, joilla on sapen eritystä heikentävä maksasairaus.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vinkristiinin mutageenisuutta ei ole voitu osoittaa vakuuttavasti *in vivo* eikä *in vitro* laboratorio-kokeilla.

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei todettu, kun vinkristiiniä annettiin intraperitoneaalista rotille ja hiirille, joskin tutkimuksessa populaatio oli pienehkö.

Pelkän vinkristiinin vaikutuksia ihmisen fertiilitettiin ei ole tutkittu sen jälkeen, kun vinkristiiniä on annettu maligniin sairauteen.

Kun vinkristiiniä on annettu kombinaatiohoidossa, jossa jotkut lääkkeet ovat olleet tunnetusti karsinogeenisia, potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia sekundaarikasvaimia. Vinkristiinin osuutta tähän kehitykseen ei ole ratkaistu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)

Etikkahappo ja natriumasetaattitrihydraatti pH:n säätämiseen

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Jos Oncovin-injektionestettä laimennetaan edelleen, laimennetun liuoksen pH:n pitää pysyä rajojen 3,5-5,5 rajojen sisällä. Laimennokseen sopivat ainoastaan steriili 9 mg/ml natriumkloridiliuos tai 50 mg/ml glukoosiliuos.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu avaamisen jälkeen 14 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa. Muut säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Säilyvyys käyttökuuntoon saattamisen jälkeen

Vinkristiinisulfaatin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopussissa on 3 vuorokautta 2–8 °C:ssa tai korkeintaan 25 °C:ssa sen jälkeen, kun se on laimennettu 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 0,1 mg/ml – 0,01 mg/ml.

Mikrobiologisista syistä laimennettu infuusioliuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Avaamisen jälkeen: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Oncovin-injektioneste, liuos on pakattu tyyppin I lasia olevaan injektiopulloon, jossa on kumitulppa. Kumitulppa on varmistettu alumiinirenkaalla ja muovisuojuksella.

Pakkauskoko: 1 x 1 ml (1 ml = 1 mg)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Varoitus: Ainoastaan i.v. -käyttöön. Vinkristiinin intratekaalinen antotapa on fataali.

Oncovin-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Tarvittava annos on laskettava ja annettava huolellisesti. Yliannostuksella voi olla fataalit seuraukset. Oncovin 1 mg/ml on käyttövalmis injektioeste, joka voidaan tarvittaessa laimentaa ainoastaan steriiliin 9 mg/ml natriumkloridiliuokseen (0,9 %) tai 50 mg/ml glukoosiliuoksen (5 %) pitoisuusrajojen 0,01-1 mg/ml välille.

Edelleen laimennettu liuos säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä. Oncovin-injektionestettä ei saa käyttää liuksissa, joiden pH sekoituksen jälkeen on rajojen 3,5-5,5 ulkopuolella.

Sytostaattien käsittelyssä tulee noudattaa annettuja ohjeita, ks. myös käyttöohje.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Nordic ApS
Marielundvej 46 A
DK-2730 Herlev
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10046

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.8.1989

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oncovin 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vinkristinsulfat 1 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt

En milliliter innehåller: 1,3 mg metylparahydroxibensoat (E 218) och 0,2 mg propylparahydroxibensoat (E 216).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning. Endast för intravenös användning.
Oncovin-injektionsvätska är en klar, färglös lösning.

Lösningens pH är 3,5–5,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut leukemi. Positiva resultat har uppnåtts vid behandling av akut lymfatisk leukemi, stamcellsleukemi, akut myeloisk leukemi och leukemiserat lymfosarkom.

Vinkristin har visat sig vara nyttig i kombination med andra cytostatika vid behandling av Hodgkins lymfom, malignt lymfom (lymfocyt-, mixed cell- och histiocytlymfom samt ospecificerat och diffust lymfom), rabdomyosarkom, neuroblastom, osteosarkom, mycosis fungoides, Ewings sarkom, bröstcancer, malignt melanom, småcellig lungcancer och gynekologiska tumörer i barndomen.

Bra behandlingssvar har också erhållits vid kombinationsbehandling av flera pediatrika maligniteter.

Ihållande remissioner har också erhållits vid idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) när sjukdomen inte har reagerat på splenektomi eller steroidbehandling. Detta behandlingssvar ses redan efter 3–6 doser eller så uppnås inte remission vid ITP med detta läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Personen som administrerar Oncovin ska vara insatt i användningen av vinkristin.

Dosering

Neurotoxiciteten verkar vara i relation till dosens storlek. Den nödvändiga dosen ska räknas och administreras noggrant. Överdoserings kan ha fatala följder. Den vanliga dosen för vuxna är 1,4 mg/m².

Pediatrik population

Den vanliga dosen för barn är 2 mg/m². Startdosen för barn under 10 kg är 0,05 mg/kg en gång om veckan.

Dosen ska halveras om bilirubinvärden i serum är över 50 µmol/l.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning. Intratekal administrering av Oncovin är fatal.

Det rekommenderas att sprutan som innehåller Oncovin-injektionsvätska förses med följande märkning: "Varning, enbart för intravenös användning, intratekal administrering av Oncovin är fatal".

Den uträknade dosen Oncovin administreras intravenöst en gång om veckan. Oncovin-lösningen kan injiceras i en infusions slang under en infusion (9 mg/ml natriumkloridlösning eller 50 mg/ml glukoslösning).

Injektionen ska ta ungefär 1 minut. Den administrerade lösningen ska vara klar.

Observera:

Det är viktigt att välja en så stor ven som möjligt och försäkra sig om att kanylen sitter rätt i venen före injicering av Oncovin. Om läkemedel hamnar i den omkringliggande vävnaden under den intravenösa administreringen orsakar det kraftig irritation och injektionen ska avbrytas omedelbart. Eventuellt resterande läkemedel administreras i en annan ven. En lokal hyaluronidasinjektion och uppvärmning av injektionsstället underlättar distributionen av läkemedlet samt anses minska smärta och risken för cellulit.

Vid hantering av onkolytiska medel ska de angivna anvisningarna följas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vinkristin ska inte ges till patienter som strålbehandlas över ett fält omfattande levern.

På grund av risken för leukopeni uppmanas både läkaren och patienten att iaktta symtom på komplicerande infektioner.

Även om patientens eventuellt befintliga leukopeni inte är en kontraindikation, ska dosen och administreringsintervallet övervägas noggrant.

Vid nedsatt leverfunktion rekommenderas försiktighet vid användning av Oncovin.

Charcot-Marie-Tooths sjukdom (en form av myelinförlust)

4.4 Varningar och försiktighet

Interaktion med azolantimykotika

Samtidig administrering av azolantimykotika (azolinnehållande läkemedel mot svamp) och vinkristin har förknippats med neurotoxicitet och andra allvarliga biverkningar, däribland krampanfall, perifer neuropati, tillstånd med inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH) och paralytisk ileus. Till patienter som tar vinkristin bör azolantimykotika endast ges om det inte finns några alternativa behandlingar mot svamp (se avsnitt 4.5).

Varning. Personen som administrerar Oncovin ska vara insatt i användningen av vinkristin.

Endast för intravenös användning. Intratekal administrering av Oncovin är fatal.

Det rekommenderas att sprutan som innehåller Oncovin-injektionsvätska förses med följande märkning: "Varning, endast för intravenös användning, intratekal administrering av Oncovin är fatal".

Efter oavsiktlig, intratekal administrering av Oncovin-injektionsvätska är akut, neurokirurgisk intervention nödvändig för att förebygga progredierande förlamning ledande till död. Hos ett mycket begränsat antal patienter har livshotande paralytisk med efterföljande död undvikits, dock med uttalad neurologisk sequele och med begränsad symptomregress i efterförloppet.

I de fall som rapporterats har man använt Ringer-laktatlösning, som kan ersättas med 0,9 % natriumkloridlösning.

Baserat på publicerat material om handläggningen av dessa svåra fall, dvs. en administrering av vinkristin av misstag via en intratekal infart, **ska följande behandling initieras omedelbart efter feladministreringen:**

1. Avlägsna via lumbalpunktion så mycket cerebrospinalvätska som ur säkerhetssynpunkt är möjligt.
2. För in en epiduralkateter i subaraknoidalrummet via en intervertebral infart superior om den initiala lumbala infarten. Spola spinalkaviteten med Ringer-laktatlösning. Så snart som färskt frusen plasma är tillgänglig, fortsätt med spolningen med Ringer-laktatlösning i vilken 25 ml frusen plasma har tillsatts i 1 liter Ringer-laktatlösning.
3. Låt en neurokirurg föra in en intraventrikulär kateter. Fortsätt med administreringen av Ringer-laktatlösning via katetern och låt spolningsvätskan komma ut via den lumbala utfarten till ett slutet dränagesystem.

Ringer-laktatlösning ges som kontinuerlig infusion med 150 ml/h. När färskt frusen plasma har tillsatts i Ringer-laktatlösningen, är infusionshastigheten 75 ml/h.

Spolningshastigheten ska justeras så att en proteinnivå av 1 500 mg/l bibehålls i spinalvätskan.

Följande åtgärder har också vidtagits, även om de kanske inte är nödvändiga:

- 10 g glutaminsyra har administrerats intravenöst som en kontinuerlig infusion i 24 timmar, följt av 500 mg per oralt 3 gånger dagligen under 1 månad.
- 100 mg folsyra har administrerats som en intravenös engångsinjektion och därefter som infusion 25 mg/h under 24 timmar. Efter detta har 25 mg folsyra administrerats som engångsinjektion var 6:e timme under 1 vecka.
- 50 mg pyridoxin har administrerats som en infusion i 30 minuter var 8:e timme.

Betydelsen av dessa för att reducera neurotoxiciteten är inte fastställd.

Innan behandlingen påbörjas ska patienten eller patientens föräldrar informeras om möjliga biverkningar.

Akut urinsyraneuropati som kan förekomma i samband med användning av onkolytiska medel har rapporterats i samband med vinkristinbehandling. Akut ökning av urinsyra i serum kan förekomma i början av remission från akut leukemi. Därför är det viktigt att under de första 3–4 behandlingsveckorna följa upp urinsyranivån i serum och vätskebalansen samt upprätthålla urinutsöndringen på en lämplig nivå för att förebygga urinsyraneuropati.

I vissa fall kan det vara lämpligt att ge ett alkali, som höjer lösligheten av urat i urinen.

Försiktighet ska iakttas för de patienter som har en ischemisk hjärtsjukdom.

Neuroleukemi har rapporterats hos patienter, vars leukemi annars har behandlats framgångsrikt med vinkristin. Detta tyder på att vinkristin inte tränger in i cerebrospinalvätskan.

Om patienten har neuroleukemi, behövs förmodligen en kombinationsbehandling, eftersom vinkristin inte passerar tillräckligt genom blod-hjärnbarriären.

Om patienten utvecklar leukopeni eller en komplicerad infektion, ska man överväga att senarelägga följande dos.

Om patienten har en neuromuskulär sjukdom eller får kombinationsbehandling med ett potentiellt neurotoxiskt medel ska särskild noggrannhet fästas på dosens storlek och biverkningar.

Om vinkristin hamnar i ögonen, kan allvarlig irritation förekomma. Om vinkristin hamnar i ögonen ska de sköljas omedelbart med en riklig mängd vatten.

Hos en del patienter kan mängden vita blodkroppar eller trombocyter minska, särskilt om tidigare terapi eller sjukdom har försämrat benmärgens funktion. Därför ska en bedömning av mängden vita blodkroppar göras före varje dos.

Efter kombinationsbehandlingen kan amenorré eller azoospermi förekomma hos patienter som passerat puberteten.

Efter att patienten hade avslutat kombinationsbehandlingen kunde det ta flera månader för en del patienter att återhämta sig.

Hos patienter som får kombinationsbehandling med cytostatikum har sällan rapporterats allergiska reaktioner, såsom anafylaxi, hudutslag och svullnad, som tidsmässigt förknippats med vinkristin.

Förebyggande åtgärder bör vidtas för att förbereda sig för förstoppning som orsakas av behandling med vinkristin.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller parahydroxibensoater, som kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i lufrören.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Akut andnöd och bronkospasmer har rapporterats efter administrering av vinkaalkaloider. Dessa reaktioner har oftast förekommit när vinkaalkaloider har använts i kombination med mitomycin-C.

Effektiva och snabba åtgärder kan behövas, om patienten har tidigare haft nedsatt lungfunktion. Reaktionen kan börja minuter eller flera timmar efter en vinkainjektion och reaktionen kan till och med förekomma 2 veckor efter administrering av mitomycin. Följderna kan vara andnöd som kräver långtidsbehandling och nästa dos vinkristin rekommenderas inte.

Samtidig användning av fenytoin och onkolytiska medel kan öka risken för krampanfall. Det kan vara nödvändigt att granska fenytonindosen under behandling med vinkristin.

Försiktighet ska iaktas för patienter, som samtidigt får läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450 CYP3A-isoenzymfamiljen samt för patienter som har en leverfunktionsrubbnig. Samtidig användning av vinkristin och itraconazol (känd hämmare) eller ketokonazol har rapporterats förvärra neuromuskulära biverkningar.

Samtidig administrering av azolantimykotika (t.ex. itraconazol, vorikonazol, posakonazol, isavukonazol och flukonazol) och vinkristin kan öka koncentrationen av vinkristin i plasma, vilket kan leda till en tidig debut och/eller ökad svårighetsgrad av neurotoxicitet och andra biverkningar (se avsnitt 4.4). Azolantimykotika bör därför ges med försiktighet till patienter som tar vinkristin och bör endast användas när det inte finns några alternativa behandlingar mot svamp tillgängliga eller när de potentiella fördelarna med kombinationen uppväger riskerna. Vid samtidig användning ska patienterna övervakas noga med avseende på biverkningar.

Vid användning av vinkristin i kombination med L-asparginas ska vinkristin administreras 12-24 timmar före administrering av L-asparginas för att minimera toxiciteten, eftersom administrering av L-asparginas före vinkristin kan fördröja leverclearance av vinkristin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vinkristin kan orsaka fosterskador under graviditet. Därför ska användning av läkemedlet undvikas under graviditet. Det finns inga kontrollerade studier om användning av vinkristin under graviditet. Patienten ska informeras om eventuella skador på fostret, om vinkristin används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandling med vinkristin.

Amning

Det är okänt om vinkristin utsöndras i bröstmjolk, eftersom tillräckliga forskningsdata inte finns tillgängliga. Eftersom flera läkemedel utsöndras i bröstmjolk och det finns en risk för att vinkristin orsakar biverkningar hos spädbarnet, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kvinnor som kan bli gravida ska tillrådas att inte bli gravida under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vinkristin är ett läkemedel med stark effekt. Före administrering av läkemedlet ska patienten varnas för eventuella biverkningar av vinkristin.

4.8 Biverkningar

Små doser orsakar sällan allvarliga biverkningar. Vid stora doser och/eller lång behandlingstid kan biverkningar förekomma. Vanligaste biverkningar är håravfall och neuromuskulära rubbningar. Neuromuskulära rubbningar börjar oftast med parestesier och neuritsmärtor, men kan utvecklas till svåra motoriska störningar.

En del av biverkningarna, såsom leukopeni, neuritsmärtor och förstoppning förekommer efter en engångsdos som administreras varje vecka. Vid nedtitring lindras eller försvinner symtomen inom 6 veckor efter avslutad behandling, med undantag av neuromuskulära biverkningar som kan vara en längre tid. Allvarlighetsgraden av biverkningarna verkar öka, om det veckovisa läkemedlet administreras i delade doser.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenserna anges enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Undersökningar	<i>Mindre vanliga:</i> viktnedgång <i>Ingen känd frekvens:</i> ökad mängd urinsyra i blod och urin
Hjärtat	<i>Ingen känd frekvens:</i> verkningar på hjärtat, såsom infarkt, angina pectoris, övergående förändringar i EKG, som är förknippade med koronarischemi ¹
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> leukopeni <i>Vanliga:</i> trombocytopeni, anemi, verkningar på trombocyter och röda blodkroppar <i>Ingen känd frekvens:</i> övergående trombocytos
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> neuromuskulära besvär ² , neuropati, förknippad med beröringsömhet, domningar i fingrar och tår, neuropatisk smärta, bortfall av djupa senreflexer, myasteni, ataxi och pares, svårigheter att gå <i>Vanliga:</i> motoriska svårigheter, peroneuspares, yrsel, facialis pares eller stämbandsförlamning <i>Mindre vanliga:</i> störningar i centrala nervsystemet förknippade med medvetandeförlust, koma, encefalopati, huvudvärk och konvulsioner särskilt hos barn
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> ptosis <i>Vanliga:</i> kranialnervpares i extraokulära muskler <i>Sällsynta:</i> övergående kortikal blindhet, dubbelseende, optisk neuropati, optisk atrofi och blindhet
Öron och balansorgan	<i>Sällsynta:</i> medellång eller bestående hörselnedsättning (partiell eller totaldövhet) ³
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> heshet <i>Sällsynta:</i> halsont <i>Mindre vanliga:</i> allvarlig bronkospasm och akut dyspné ⁴
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> förstoppning, buksmärtor och bukkramper, illamående, kräkningar ⁵ <i>Vanliga:</i> diarré, paralytisk ileus <i>Mindre vanliga:</i> stomatit och sår i munnens slemhinna, blödning, perforation och/eller nekros i magtarmkanalen <i>Sällsynta:</i> pankreatit <i>Ingen känd frekvens:</i> smärta vid örönspttkörtel

Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga:</i> polyuri, dysuri, urinretention, blåsatoni och urininkontinens
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> håravfall, som vanligen är reversibelt <i>Vanliga:</i> utslag <i>Sällsynta:</i> cellulit, överkänslighet mot solljus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> käksmärter, myalgi, skelettmärter, ryggsmärta, smärta i extremiteter
Endokrina systemet	<i>Sällsynta:</i> störning i ADH sekretion (SIADH, Schwartz-Bartters-syndrom), hyponatremi och vätskeretention
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> aptitlöshet <i>Ingen känd frekvens:</i> hyperurikemi, som kan leda till en njurskada
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Sällsynta:</i> sekundär malign sjukdom
Blodkärl	<i>Mindre vanliga:</i> hypertension eller hypotension
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> irritation eller inflammation på injektionsstället <i>Mindre vanliga:</i> feber <i>Sällsynta:</i> ödem
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi
Lever och gallvägar	<i>Sällsynta:</i> Budd-Chiaris-syndrom (venös ocklusiv leversjukdom) särskilt hos barn
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Ingen känd frekvens:</i> infertilitet både hos män (azoosperm) och kvinnor (amenorré) och de kan vara bestående beroende på patientens ålder och den använda dosen, smärta i testiklarna
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i> agitation, hallucination <i>Sällsynta:</i> psykos, depression, agitation, sömnlöshet, konfusion, delirium

¹Kranskärllsjukdomar och hjärtinfarkt har rapporterats särskilt hos patienter som behandlats med Oncovin i kombination med andra cytostatika eller efter strålbehandling.

²Förekomsten av neurologiska biverkningar beror på den använda dosen och patientens ålder. De neuromuskulära symtomen börjar oftast med parestesier och känselstörningar, och vid fortsatt behandling kan symtomen utvecklas till neuropatisk smärta och allvarliga motoriska störningar. Man har ännu inte hittat ett läkemedel som skulle hjälpa mot neurologiska biverkningar. Biverkningar kan förekomma under hela behandlingstiden, men oftast försvinner de efter några veckor eller månader efter att behandlingen avslutats. Hos en del patienter kan de neurologiska symtomen pågå i flera månader efter behandlingen. Enligt flera kliniska publikationer bör dosen vinkristinsulfat inte överstiga 2 mg i veckan för att undvika neurologiska biverkningar. Patienter med neurologiska störningar har en större risk för neurotoxicitet.

³Vinkaalkaloidbehandling kan orsaka skador i vestibularis-, hörsel- och 8:e ryggmärgsnerven. Skadan kan orsaka delvis eller fullständig dövhet, som kan pågå relativt länge eller kan bli bestående samt förknippas med balansstörningar, svindel, yrsel, ögondarrning. Försiktighet ska iaktas när vinkristinsulfat används i kombination med andra läkemedel som är ototoxiska, såsom platinaföreningar.

⁴Dessa biverkningar förekommer oftast vid kombinationsbehandling med mitomycin (se avsnitt 4.5). Biverkningarna kan förekomma omedelbart eller vara fördröjda i samband med vinkristinbehandlingen.

⁵Biverkningar i mag- och tarmkanalen som beror på neuroviskerala skador är förstoppning, magsmärta och -kramper, illamående, kräkningar, diarré och inkontinens. Förstoppning kan behandlas med vanliga lavemang och laxativ. Vid användning av vinkristin kan förstoppning bero på att avföringen klumpar sig i den proximala tjocktarmen och därför kan ändtarmen vara tom vid touchering. Kolikliknande magsmärta när ändtarmen är tom kan leda till läkarens felbedömning. En buköversikt är därför diagnostiskt fördelaktig. Förebyggande av förstoppning rekommenderas för varje patient som behandlas med vinkristinsulfat. Paralytisk ileus fövinner genom att tillfälligt avbryta vinkristinbehandlingen och med symtomatisk behandling. Paralytisk ileus kan förekomma särskilt hos barn.

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

www-sivusto: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Eftersom biverkningar av vinkristin är dosrelaterade, är symtomen vid överdosering likadana men kraftigare. Allvarliga symtom kan förekomma hos barn vid dosering av 3–4 mg/m² kroppsytan och hos vuxna vid engångsdosering av 3 mg/m² kroppsytan eller en större dos. Dödsfall har inträffat efter administrering av doser tio gånger högre än den rekommenderade dosen hos barn under 13 år.

Behandling

Vid överdosering kan behandling inkludera

1. behandling av symtom som beror på olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon (begränsat vätskeintag och loopdiuretika)
2. antikonvulsivt medel samt
3. lavemang för att förhindra ileus. Man bör därtill övervaka
4. hjärtfunktion och blodtryck och
5. kontrollera blodbild dagligen.

Utöver detta kan 100 mg folsyra administreras intravenöst med tre timmars mellanrum under ett dygn och därtill med sex timmars mellanrum under två dygn. Koncentrationen av vinkristin i vävnaderna hålls hög i minst följande 72 timmar.

Efter den snabba vävnadsbindningen utsöndras största delen av vinkristinsulfaterna i gallan. Hemodialys hjälper inte, eftersom dialysat bara innehåller små mängder vinkristin. Biverkningarna kan vara starkare hos patienter med en leversjukdom, som i sig minskar utsöndringen av galla.

Effekterna av oralt vinkristin är okända hos människor.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, vincaalkaloider och analoger, ATC-kod: L01CA02

Vinkristin är en alkaloid som har erhållits från *Catharanthus roseus* G. Don (*Vinca rosea* Linn.). Vinkristins verkningsmekanism är inte fullt klarlagd, men *in vitro* stoppar vinkristin cellernas fördelning i metafase genom att förhindra bildningen av kärnsolen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Studier på cancerpatienter har visat att vinkristin elimineras i tre faser efter en snabb intravenös injektion. 15-30 minuter efter injektionen har över 90 % av läkemedlet starkt distribuerats i vävnaderna, men inte

irreversibelt. Den första halveringstiden under distributionsfasen är 5 minuter, den andra är 2,5 timmar och den genomsnittliga terminala halveringstiden är 85 timmar (variationsintervall 19–155 timmar).

Vinkristin passerar inte blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Vinkristin metaboliseras huvudsakligen genom levern. Den metaboliseras via leverns cytokrom P450 CYP 3A-isoenzymfamiljen. Samtidig användning av läkemedel som hämmar dessa enzyms funktion eller leverfunktionsrubbnig kan försvaga den metabola vägen i fråga (se även avsnitt 4.5).

Eliminering

Vinkristin utsöndras huvudsakligen i gallan. Cirka 80 % av den intravenösa dosen utsöndras i avföringen och 10-20 % i urinen. Biverkningar kan vara starkare hos patienter med en leversjukdom som försämrar utsöndringen av galla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

In vivo- och *in vitro*-laboratorieprover har inte på ett konklusivt sätt visat mutagen effekt av vinkristin.

I en studie med en begränsad population observerades inga tecken på karcinogenicitet efter intraperitoneal administrering av vinkristin till råttor och mus.

Effekter av enbart vinkristin på människans fertilitet har inte studerats efter att vinkristin har administrerats vid en malign sjukdom.

När vinkristin har administrerats i en kombinationsbehandling där en del läkemedel har haft en känd karcinogen effekt har patienterna utvecklat maligna sekundära tumörer. Vilken andel vinkristin har i denna utveckling har inte fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Metylparahydroxibensoat (E 218)

Propylparahydroxibensoat (E 216)

Ättiksyra och natriumacetat trihydrat för justering av pH

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Om Oncovin-injektionsvätskan späds ut ytterligare, ska den utspädda lösningens pH hållas inom ramarna 3,5-5,5. För utspädning lämpar sig enbart en steril 9 mg/ml natriumkloridlösning eller 50 mg/ml glukoslösning.

Oncovin får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnande

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande är dokumenterad i 14 dagar vid 2 °C–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten maximalt förvaras i 14 dagar vid 2 °C–8 °C Andra förvaringstider och förvaringsvillkor är på användarens ansvar.

Hållbarhet efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av vinkristinsulfat i infusionspåse är 3 dagar vid 2 °C–8 °C eller vid högst 25 °C efter spädning till en koncentration mellan 0,1 mg/ml och 0,01 mg/ml i en 5 % glukoslösning eller en 0,9 % natriumkloridlösning.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda infusionslösningen användas omgående. Om lösningen inte används omgående, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering på användarens ansvar och får normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte beredningen är utförd under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Efter öppnande: se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Oncovin-injektionsvätska, lösning är förpackad i en injektionsflaska av typ I glas med en gummipropp. Gummiproppen är förseglad med en aluminiumring och ett plastskydd.

Förpackningsstorlek: 1 x 1 ml (1 ml = 1 mg)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varning: Endast för intravenös användning. Intratekal administrering av Oncovin är fatal.

Det rekommenderas att sprutan som innehåller Oncovin-injektionsvätska förses med följande märkning: ”Varning, enbart för intravenös användning, intratekal administrering av Oncovin är fatal.

Den nödvändiga dosen ska räknas och administreras noggrant. Överdoserings kan ha fatala följder. Oncovin 1 mg/ml är en färdigberedd injektionsvätska som vid behov enbart kan spädas ut i en steril 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %) eller 50 mg/ml glukoslösning (5 %) till en koncentration mellan 0,01-1 mg/ml. En ytterligare utspädd lösning håller i rumstemperatur i 12 timmar. Oncovin-injektionsvätska får inte användas i lösningar som efter blandning har ett pH utanför ramarna 3,5-5,5.

Vid hantering av cytostatika ska man följa de givna anvisningarna, se även bruksanvisning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Nordic ApS
Marielundvej 46 A
DK-2730 Herlev
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10046

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.8.1989
Datum för den senaste förnyelsen: 28.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.7.2024