

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VINCRISIN 1 mg/ml oplossing voor injectie, 1 mg
VINCRISIN 1 mg/ml oplossing voor injectie, 2 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vincristinesulfaat 1 mg/ml

Een injectieflacon van 1 ml bevat 1 mg vincristinesulfaat

Een injectieflacon van 2 ml bevat 2 mg vincristinesulfaat

Hulpstof met bekend effect:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Kleurloze tot lichtjes gele oplossing, vrij van deeltjes die geen gasbellen zijn.

De pH is 3,5 – 5,5 en de osmolariteit is ongeveer 600 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- als monotherapie: bij acute leukemie.
- in combinatie met andere farmaca: bij de ziekte van Hodgkin, non-Hodgkinlymfoom, rhabdomyosarcoom, neuroblastoom, Wilms-tumor, Ewing-sarcoom evenals bij gemetastaseerd mammacarcinoom en sarcoom van weke weefsels.

4.2 Dosering en wijze van toediening

VINCRISTINESULFAAT DIENT UITSLUITEND INTRAVENEUS TE WORDEN TOEGEDIEND. DODELIJK INDIEN LANGS ANDERE WEG TOEGEDIEND.

Zie rubriek 4.4. "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

Dosering

Bijzondere voorzorg is vereist bij de berekening van de dosis en bij de toediening van vincristine mits toediening van een te hoge dosis zeer ernstige en zelfs fatale gevolgen kan hebben.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen bedraagt 1,4 mg/m² per week.

De dosis mag niet hoger zijn dan de dosis die een therapeutisch voordeel biedt. In het algemeen mogen de individuele dosissen niet hoger zijn dan 2 mg; een telling van de witte bloedcellen moet uitgevoerd worden voor en na de toediening van elke dosis.

In geval van monotherapie worden de injecties wekelijks herhaald. In geval van associatie met andere chemotherapeutica, worden de injecties herhaald in functie van het behandelingsprotocol. Meestal gaat het om maandelijks kuren.

In geval van ernstige neurotoxiciteit mag vincristine niet toegediend worden, in het bijzonder in geval van parese. Als de klachten afnemen na het staken van de toediening van vincristine, mag de behandeling hervat worden met 50% van de dosis.

Pediatrische patiënten

Kinderen verdragen een hogere dosis: 1,5 - 2,0 mg/m² per week.

Voor kinderen die 10 kg of minder wegen, is de gebruikelijke startdosis 0,05 mg/kg éénmaal per week.

Speciale populaties

Ouderen

De normale dosis voor volwassenen is ook geschikt voor ouderen.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of met een directe serumbilirubine waarde hoger dan 3 mg/100 ml wordt een verlaging met 50% van de dosis vincristine aanbevolen. Omwille van het levermetabolisme en de biliaire excretie van vincristine, worden verlaagde doseringen aanbevolen bij patiënten met obstructieve geelzucht of andere leverfunctiestoornissen. Patiënten met een leverziekte die ernstig genoeg is om de biliaire excretie te verminderen, kunnen een toename van de ernst van de bijwerkingen vertonen.

Wijze van toediening

VINCRISIN mag slechts worden toegediend onder nauw toezicht van artsen met ervaring in de behandeling met cytotoxische producten.

VINCRISIN dient enkel intraveneus toegediend te worden. Intrathecale toediening leidt tot fatale neurotoxiciteit.

VINCRISIN kan intraveneus worden toegediend via een infuus of als bolusinjectie van ten minste 1 minuut via de slang van een lopend infuus.

Waarschuwing: het is bijzonder belangrijk dat de naald correct in de vene is gepositioneerd voordat het geneesmiddel wordt geïnjecteerd.

Infiltratie van subcutane weefsels dient zorgvuldig vermeden te worden. Extravasatie tijdens de intraveneuze toediening kan een hevige pijn en ernstige lokale weefselaantasting veroorzaken. Zie rubriek 4.4.

Ter voorkoming van vaatirritatie dient de vene na vincristinetoediening goed te worden doorgespoeld.

4.3 Contra-indicaties

VINCRISIN dient niet te worden toegediend

- Tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

- Tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Bij gekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen (zoals de demyeliniserende vorm van het Charcot-Marie-Toothsyndroom).
- Bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie,
- Bij patiënten met constipatie en dreigende ileus, vooral bij kinderen.
- Bij patiënten met een niet behandelde infectie dient men de behandeling uit te stellen.
- Als intrathecale toediening.
- Bij patiënten die behandeld worden met chemotherapie in combinatie met radiotherapie ter hoogte van de lever, moet het gebruik van vincristine uitgesteld worden tot de radiotherapie afgelopen is.
- Bij patiënten die gelijktijdig met levende vaccins gevaccineerd worden.

Er moet ook zorgvuldige aandacht besteed worden aan de waarschuwingen die vermeld worden in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het cytostaticum VINCRISIN mag alleen worden voorgeschreven in overleg met of op aanwijzing van een specialist met ervaring op oncologisch gebied.

VINCRISTINE UITSLUITEND VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK, IS FATAAL INDIEN TOEGEDIEND VIA EEN ANDERE WEG.

Na onopzettelijke intrathecale toediening is een onmiddellijke neurochirurgische interventie vereist om opstijgende paralyse die leidt tot de dood, te voorkomen. Bij een zeer klein aantal patiënten werd levensbedreigende paralyse en daaropvolgend overlijden voorkomen, maar dit resulteerde in verwoestende neurologische sequelen, met nadien een beperkt herstel.

Op basis van de gepubliceerde behandeling van deze overlevingsgevallen, moet, indien vincristine per ongeluk intratheaal werd toegediend, onmiddellijk na de injectie de volgende behandeling ingesteld worden:

1. Verwijder lumbaal zoveel mogelijk CSV (cerebrospinale vloeistof) als veiligheidshalve mogelijk is.
2. Breng een epidurale katheter in de subarachnoïdale ruimte in via de intervertebrale ruimte boven de eerste lumbale toegang en spoel de CSV met Ringerlactaatoplossing. Vraag om recent ingevroren plasma en voeg, zodra beschikbaar, 25 ml hiervan toe aan elke liter Ringerlactaatoplossing.
3. De neurochirurg brengt een intraventriculaire drain of katheter in en zet de CVS-irrigatie en vloeistofverwijdering via de lumbale toegang die is aangesloten op een gesloten drainagesysteem. De Ringerlactaatoplossing dient via continue infusie te worden gegeven met een snelheid van 150 ml/uur, of, als op bovenstaande wijze recent ingevroren plasma is toegevoegd, met een snelheid van 75 ml/uur.

De infusiesnelheid moet zodanig aangepast worden dat een eiwitconcentratie van 150 mg/dl in de spinale vloeistof gehandhaafd blijft.

De volgende maatregelen werden ook genomen maar deze zijn mogelijk niet van essentieel belang:

Folinezuur werd intraveneus toegediend als een bolus van 100 mg en daarna via een infusie met een snelheid van 25 mg/uur gedurende 24 uur, daarna in bolusdosissen van 25 mg om de 6 uur gedurende 1

week. Intraveneuze toediening van glutaminezuur 10 g gedurende 24 uur, gevolgd door 500 mg driemaal per dag oraal gedurende een maand. Pyridoxine werd toegediend in een dosis van 50 mg om de 8 uur via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De rol van deze middelen in de reductie van de neurotoxiciteit is niet duidelijk.

Contact van vincristinesulfaat met de ogen moet zorgvuldig vermeden worden. Contact met de ogen kan leiden tot ernstige irritatie of zweervorming op de cornea (vooral als het geneesmiddel onder druk wordt toegediend). Als het middel in contact komt met de ogen moeten deze onmiddellijk met grote hoeveelheden water worden gespoeld. De patiënten dienen een arts of oogarts te raadplegen als de oogirritatie aanhoudt. Als het middel per ongeluk op de huid terecht komt, moet deze eerst grondig met water en daarna met een zachte zeep gewassen worden.

Extravasatie dient vermeden te worden. Als extravasatie toch optreedt, moet de injectie onmiddellijk gestopt worden, en de eventueel resterende dosis dient in een andere vene te worden geïnjecteerd. Lokale injectie van hyaluronidase 250 IE/ml (1 ml subcutaan rond de laesie en matige warmteapplicatie op de plaats van extravasatie) kan helpen het geneesmiddel te dispergeren en het ongemak en de eventuele cellulitis tot een minimum beperken. Op de afdeling waar vincristinesulfaat wordt toegediend moet de cytostatica-extravasatieset van het ziekenhuis beschikbaar zijn.

Risico's geassocieerd met vaccinatie

Patiënten die immunosuppressieve chemotherapie ondergaan mogen niet worden gevaccineerd met een levend vaccin vanwege de kans op systemische ziekten met mogelijk fatale afloop (zie rubriek 4.3). Omdat het normale immuunsysteem onderdrukt kan zijn door de behandeling met vincristine, kan de vorming van antilichamen door het lichaam als reactie op het vaccin verminderd zijn, en kan de immunologische reactie op een gelijktijdige vaccinatie gedaald zijn (zie rubriek 4.5). Als de immunologische reactie van een patiënt van belang of essentieel is, moet er rekening gehouden worden met het potentiële immunosuppressieve effect van vincristine.

Patiënten met bestaande neurologische aandoeningen of leverfunctiestoornissen

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten met bestaande neurologische aandoeningen of leverfunctiestoornissen. Zorgvuldige observatie van de patiënt is noodzakelijk bij het gebruik van vincristine in combinatie met farmaca met potentiële neurotoxiciteit. In geval van neurotoxiciteit (tekenen van paresthesie en/of parese) dient de behandeling onderbroken te worden. Een verminderde leverfunctie kan de concentratie in de bloedsomloop en de plasmahalfwaardetijd van vincristine verhogen, waardoor de bijwerkingen toenemen.

Het neurotoxische effect van vincristine kan additief zijn bij combinatie met andere neurotoxische middelen of toenemen door ruggenmergradiatie en een neurologische ziekte.

Oudere patiënten

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de neurotoxische effecten van vincristine.

Combinatietherapie

Bij patiënten die chemotherapie met vincristine kregen in combinatie met antikankermiddelen waarvan bekend is dat ze carcinogeen zijn, is een tweede maligniteit opgetreden. Welke rol vincristine hierbij heeft gespeeld, is niet vastgesteld.

Profylactische maatregelen ter voorkoming van constipatie zoals een aangepast dieet en het gebruik van laxantia, met name lactulose, zijn aan te bevelen.

Patiënten met een ischemische hartziekte

Vincristine moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met een ischemische hartziekte.

Aangezien leukopenie kan ontstaan moeten zowel de arts als de patiënt alert zijn op het optreden van een infectie. Als leukopenie ontstaat, moeten passende maatregelen genomen worden, waaronder een zorgvuldige afweging van het tijdstip waarop de volgende dosis vincristinesulfaat toegediend moet worden. Voorafgaande aan de toediening van elke dosis dient een volledige bloedtelling te worden uitgevoerd. Vanwege een verhoogde kans op leukopenie en trombocytopenie moet er een zorgvuldiger controle plaatsvinden bij patiënten bij wie een eerdere behandeling of de ziekte zelf een beenmergsuppressie heeft veroorzaakt.

Fertiliteit

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten dienen tijdens de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen te nemen. De behandeling met vincristine kan irreversibele infertiliteit veroorzaken, een groot risico zoals geïndiceerd in rubriek 4.6 (zie rubriek 4.6).

Acute kortademigheid en ernstig bronchospasme

Er werd in verschillende rapporten melding gemaakt van acute kortademigheid en ernstig bronchospasme volgend op de toediening van vinca-alkaloïden. Deze reacties komen het frequentst voor als het vinca-alkaloïd wordt gebruikt in combinatie met mitomycine C, en kunnen ernstig zijn in geval van vooraf bestaande pulmonaire dysfunctie. Deze reacties kunnen optreden binnen enkele minuten of verscheidene uren na injectie van het vinca-alkaloïd, en kunnen tot 2 weken na toediening van de dosis mitomycine optreden. Een progressieve dyspneu die chronische therapie vereist kan voorkomen. Vincristine mag niet opnieuw worden toegediend. Zie ook 4.5 "Interacties met geneesmiddelen en andere vormen van interactie".

Een acute verhoging van de serumurinezuurspiegel kan optreden tijdens de remissie-inductie bij acute leukemie; daarom moeten de serumurinezuurspiegels frequent bepaald worden tijdens de eerste 3-4 weken van de behandeling of moeten passende maatregelen genomen worden om urinezuureuropathie te voorkomen.

Inhibitoren van cytochroom P450 iso-enzymen en P-glycoproteïne

Verhoogde plasmaconcentraties van vincristine kunnen optreden bij gelijktijdige toediening van inhibitoren van CYP3A4 en P-glycoproteïne. De gelijktijdige toediening is in verband gebracht met vroegtijdige en/of ernstigere neuromusculaire bijwerkingen, mogelijk gerelateerd aan de remming van het vincristinemetabolisme (zie rubriek 4.5).

Vermits onvoldoende hoeveelheden vincristine de bloed-hersenbarrière passeren, kunnen bijkomende agentia nodig zijn wanneer de diagnose van centraal zenuwstelselleukemie wordt gesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die bij alle cytotoxische middelen vaak voorkomen

Omwille van het verhoogd risico van trombose in geval van tumoren, worden vaak anticoagulantia gebruikt. De hoge intra-individuele variabiliteit van de coagulabiliteit tijdens ziekten, en de kans op interactie tussen orale anticoagulantia en antikanker chemotherapie vereisen een frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio), als beslist wordt om de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia.

Inhibitoren van cytochroom P450 iso-enzymen en P-glycoproteïne

Vinca-alkaloïden worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450 3A4 iso-enzym (CYP3A4) en zijn substraten voor P-glycoproteïne. Bijgevolg kunnen verhoogde plasmaconcentraties van vincristine optreden bij gelijktijdige toediening van inhibitoren van CYP3A4 en P-glycoproteïne, zoals bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, erythromycine, ciclosporine, nifedipine en nefazodon. De gelijktijdige toediening van itraconazol en vincristine is in verband gebracht met vroegtijdige en/of ernstigere neuromusculaire bijwerkingen, mogelijk gerelateerd aan de remming van het vincristinemetabolisme.

Fenytoïne en fosfenytoïne

Er is gemeld dat de gelijktijdige toediening van fenytoïne en combinaties van antineoplastische chemotherapie, die onder andere vincristine bevatten, de bloedspiegels van fenytoïne verlagen en het proconvulsieve effect verhogen. Deze combinatie wordt niet aanbevolen. Indien ze niet kan vermeden worden, moet de dosisaanpassing gebaseerd zijn op de bepaling van de bloedspiegels.

Andere cytostatica

Met andere cytostatica kan farmacodynamische interactie voorkomen; versterking van therapeutische en toxische werking. Het is mogelijk dat vincristine de opname van methotrexaat in cellen bevordert. Gezien de kinetiek van de celcyclus zijn er interactiemogelijkheden van vincristine met alkylerende middelen en methotrexaat, waardoor het totale cytotoxische effect kan toenemen. Het risico van door doxorubicine geïnduceerde cardiomyopathie wordt vergroot door vincristine. De neurotoxiciteit van cisplatine kan door vincristinesulfaat worden versterkt. Interactie is ook mogelijk met straling bij radiotherapie.

Asparaginase/isoniazide en andere neurotoxische geneesmiddelen

Men moet rekening houden met de mogelijkheid van ernstige en langdurige perifere neuropathie bij de toediening van neurotoxische geneesmiddelen (zoals isoniazide en L-asparaginase en ciclosporine A) aan patiënten die behandeld worden met vincristine. Bij deze patiënten moeten geneesmiddelen met bekende neurotoxische effecten met voorzichtigheid toegediend worden onder continue neurologische monitoring. Om de bijwerkingen te verminderen moet vincristine 12 à 24 uur voor het enzym L-asparaginase worden toegediend.

Vaccins/dood virus

Omdat het normale immuunsysteem onderdrukt kan zijn door de behandeling met vincristine, kan de vorming van antilichamen door het lichaam als reactie op het vaccin verminderd zijn. Het tijdsinterval tussen het staken van het gebruik van de geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken en het herstel van het vermogen van het lichaam om te reageren op het vaccin, is afhankelijk van de intensiteit en het type immunosuppressieve producten, de onderliggende ziekte en andere factoren; de schattingen variëren van 3 maanden tot 1 jaar.

Vaccins/levend virus

Omdat het normale immuunsysteem onderdrukt kan zijn door de behandeling met vincristine, kan de gelijktijdige toediening van een vaccin met levend virus de replicatie en de bijwerkingen van het virusvaccin versterken, en/of kan de vorming van antilichamen door het lichaam als reactie op het vaccin verminderd zijn; deze patiënten mogen alleen met uiterste voorzichtigheid geïmmuniseerd worden na zorgvuldige evaluatie van de hematologische status van de patiënten en alleen na goedkeuring door de behandelende arts. Het tijdsinterval tussen het staken van het gebruik van de geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken en het herstel van het vermogen van het lichaam om te reageren op het vaccin, is afhankelijk van de intensiteit en het type immunosuppressieve producten, de onderliggende ziekte en andere factoren; de schattingen variëren van 3 maanden tot 1 jaar. Patiënten met leukemie in remissie mogen geen levend virusvaccin krijgen tot minstens 3 maanden na hun laatste chemotherapiebehandeling.

Digoxine

De absorptie van digoxine kan verminderd zijn bij patiënten die chemotherapie krijgen. Bij sommige patiënten kan bijgevolg het therapeutisch effect van digoxine verminderd zijn. Daarom is voorzichtigheid vereist als dergelijke combinaties toegediend worden en het kan nodig zijn om de dosis van digoxine aan te passen.

Mitomycine C

Acute pulmonaire reacties kunnen voorkomen.

Radiotherapie

Radiotherapie kan de perifere neurotoxiciteit van vincristine verhogen.

Ciclosporine, tacrolimus

Overdreven immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie kan optreden.

Andere

Tijdens de gelijktijdige toediening van vincristine en koloniestimulerende factoren (G-CSF, GM-CSF) werden atypische neuropathieën met een stekend of brandend gevoel in de distale extremiteiten vaker gemeld.

Bij patiënten met een Wilms-tumor, werd ernstige levertoxiciteit gemeld bij de combinatie van vincristine en dactinomycine.

In combinatie met bleomycine kan vincristine het syndroom van Raynaud veroorzaken, en dit is dosisafhankelijk.

Verscheidene aminozuren, met name glutaminezuur, asparaginezuur, ornithine, citrulline en arginine kunnen het cytotoxisch effect van vincristine teniet doen. Dit kan van belang zijn bij patiënten die voor hyperalimentatie worden behandeld.

Er bestaat het risico op necrose/perforatie van de gastro-intestinale tractus bij gelijktijdige toediening van glucocorticoiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

VINCRISIN dient niet te worden toegepast tijdens de zwangerschap (zie 4.3 contra-indicaties).

Er zijn slechts zeer weinig gegevens bekend over het gebruik van vincristine bij zwangere patiënten. Dierproeven hebben teratogeniciteit en andere reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op basis van uitkomsten van dierproeven en de farmacodynamiek van vincristine mag dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, vooral niet tijdens het eerste trimester. Als er tijdens de behandeling met vincristine zwangerschap optreedt, moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van de mogelijke gevaren voor de foetus.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten dienen tijdens de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het staken van de behandeling contraceptieve maatregelen te nemen.

Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, moet de patiënte geïnformeerd worden over de risico's voor het ongeboren kind en moet ze nauwgezet opgevolgd worden.

Vincristine kan genotoxische effecten hebben. Bijgevolg moet de mogelijkheid van genetische counseling overwogen worden indien een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met vincristine; deze counseling wordt ook aanbevolen voor patiënten die na de behandeling kinderen willen krijgen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vincristine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Tijdens de vincristinebehandeling mag geen borstvoeding worden gegeven (zie 4.3 contra-indicaties).

Vruchtbaarheid

De behandeling met vincristine kan irreversibele infertiliteit veroorzaken. De reversibiliteit van deze antifertiliteit-effecten hangt af van de leeftijd van de patiënt en de toegediende dosis. *Vaak werd azoöspermie waargenomen bij mannen die behandeld werden met een chemotherapiecombinatie bestaande uit vincristine en prednison met cyclofosfamide of mechlorethamine en procarbazine. Minder vaak werd amenorroe waargenomen bij vrouwen die behandeld werden met vincristinebevattende chemotherapie.*

De patiënten moeten geïnformeerd worden over hun toekomstige verwachte fertiliteit. Mannelijke patiënten moeten geadviseerd worden over spermabewaring.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Geen gegevens beschikbaar. Omwille van de (neurologische) bijwerkingen moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat dit geneesmiddel de rijvaardigheid kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste toxische effecten van vincristine werden in verband gebracht met het centraal zenuwstelsel. In het algemeen zijn de bijwerkingen reversibel en dosisafhankelijk. De vaakst optredende bijwerkingen zijn neurotoxiciteit en alopecia; de meest hinderlijke bijwerkingen zijn neuromusculair van aard.

Lijst van bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)

Met de behandeling verband houdende tweede maligniteit.

Patiënten die behandeld werden met vincristine in combinatie met andere cytotoxische middelen waarvan bekend is dat ze carcinogeen zijn hebben secundaire maligniteiten ontwikkeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak

Vorbijgaande thrombocytose.

Soms

Ernstige beenmergdepressie, anemie, leukopenie en trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak

Acute kortademigheid en bronchospasmen, die ernstig en levensbedreigend kunnen zijn. Deze symptomen werden waargenomen na toediening van vinca-alkaloïden (zoals vincristine), vooral als tegelijk ook mitomycine werd gegeven. De reactie kan enkele minuten tot uren na toediening van een vinca-alkaloïd optreden, of tot 2 weken na een dosis mitomycine.

Zelden

Allergische reacties zoals anafylaxie, rash en oedeem, mogelijk in verband met de vincristinebehandeling, zijn waargenomen bij patiënten die vincristine kregen als onderdeel van chemotherapie met meerdere geneesmiddelen.

Zenuwstelselaandoeningen

De neurologische toxiciteit is de belangrijkste bijwerking van vincristine. De neurologische toxiciteit hangt af van de dosis en de leeftijd. Als gevolg van de neurotoxiciteit kunnen ook obstipatie en ileus ontstaan (zie 'Maagdarmstelselaandoeningen').

Vaak

De meest voorkomende neurotoxische bijwerking is perifere neuropathie (gemengd sensomotorisch), die bij bijna alle patiënten optreedt. Vaak treden de neuromusculaire bijwerkingen in een specifieke volgorde op. In het begin treden alleen sensorische stoornissen en paresthesie op. Naarmate de behandeling langer duurt kunnen zenuwpijn (o.a. in de kaak en testikels) en ook motorische problemen ontstaan. Er zijn bij voortzetting van de behandeling verlies van diepe peesreflexen, klapvoet, spierzwakte, ataxie en paralyse gemeld. Ook kan aantasting van de hersenzenuw optreden, waaronder geïsoleerde parese en/of paralyse van de spieren die door de hersenzenuwen worden aangestuurd, zonder dat op andere plaatsen spierzwakte ontstaat.

Paralyse van de hersenzenuw en spierzwakte van de larynx kan heesheid en parese van de stembanden veroorzaken, inclusief een mogelijk levensbedreigende bilaterale parese van de stembanden. Spierzwakte van de buitenste oogspieren kan ptosis veroorzaken, evenals optische en extraoculaire neuropathie. Er is voorbijgaande corticale blindheid gemeld. Vincristine veroorzaakt ook toxiciteit van het autonome en centrale zenuwstelsel, maar minder frequent dan perifere neuropathie. Er is dubbelzien en optische atrofie waargenomen.

Soms

Bij enkele patiënten die vincristinesulfaat kregen zijn convulsies gemeld, vaak met hypertensie. Er zijn bij kinderen enkele gevallen van convulsies gevolgd door coma gemeld. Vincristine veroorzaakt ook toxiciteit van het autonome en het centrale zenuwstelsel, maar minder frequent dan perifere neuropathie. Effecten op het centraal zenuwstelsel, bv. een veranderd bewustzijn en mentale veranderingen zoals depressie, agitatie, slapeloosheid, verwardheid, psychosen en hallucinaties.

Niet bekend

Leuko-encefalopathie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms

Doofheid.

Hartaandoeningen

Soms

Coronaire vaataandoeningen, myocardinfarct.

Er zijn coronaire vaataandoeningen en myocardinfarcten opgetreden bij patiënten met vincristinebevattende chemotherapiecombinaties en die eerder radiotherapie van het mediastinum hadden gekregen.

Zelden

Hypertensie en hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Er zijn ernstige bronchospasmen en dyspneu gemeld met vinca-alkaloiden, waarvan sommige gebruikt werden in combinatie met mitomycine C.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak

Misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn. Obstipatie kan optreden als gevolg van impactio van het bovenste gedeelte van de darmen terwijl het rectum leeg is. Dan kan op koliek lijkende buikpijn ontstaan.

Soms

Verminderde eetlust, gewichtsverlies, anorexia, diarree, paralytische ileus. Vooral bij jonge kinderen kan paralytische ileus optreden.

Zelden

Ontsteking van de mondslijmvliezen, darmnecrose en/of darmperforatie.

Zeer zelden, niet bekend.

Pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Hepatische veno-occlusieve ziekte, vooral bij kinderen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak

Alopecia (is reversibel als de toediening van vincristine wordt gestaakt).

Nier- en urinewegaandoeningen

Bij oudere patiënten moet enkele dagen na de toediening van vincristine de behandeling met geneesmiddelen die urineretentie veroorzaken onderbroken worden.

Soms

Polyurie, dysurie, urineretentie als gevolg van atonie van de blaas, hyperurikemie, urinezuumefropathie.

Zelden

SIADH (syndrome of inappropriate ADH-secretion). Het syndroom kan verband houden met de neurotoxiciteit van het geneesmiddel, mogelijk als gevolg van een rechtstreeks effect op de hypothalamus. Bij deze patiënten ontstaat hyponatriëmie in combinatie met urinaire excretie van natrium, zonder aanwijzingen van renale of adrenale aandoeningen, hypotensie, dehydratatie, azotemie of oedeem. De hyponatriëmie en het natriumverlies via de nieren kunnen verminderen door vloeistofrestrictie.

Zeer zelden, niet bekend.

Incontinentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Irreversibele infertiliteit na vincristinebevattende chemotherapie komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

Vaak

Azoöspermie is waargenomen bij mannen die behandeld werden met een chemotherapiecombinatie bestaande uit vincristine en prednison met cyclofosfamide of mechlorethamine en procarbazine.

Soms

Amenorroe.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Irritatie op de injectieplaats.

Soms

Koorts, flebitis, pijn, cellulitis en necrose. Deze symptomen kunnen ontstaan na irritatie van de vaatwand of na extravasatie tijdens de toediening.

Zelden

Hoofdpijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen

- **in België** te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be,
- en **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

4.9 Overdosering

Symptomen

De bijwerkingen die optreden ten gevolge van het gebruik van vincristine zijn dosisafhankelijk. Bij kinderen jonger dan 13 jaar had overdosering met 10 maal de aanbevolen dosis fatale gevolgen. In deze patiëntengroep kunnen ernstige symptomen optreden met doseringen van 3-4 mg/m². Bij volwassenen kan men ernstige symptomen verwachten na eenmalige doses van 3 mg/m² of meer.

Acute overdosering van vincristine leidt tot een meer uitgesproken optreden van de verschillende bijwerkingen en kan fatale gevolgen hebben.

Behandeling van overdosering

Er bestaat geen bekend antidotum voor vincristine.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

Als blijkt dat er overdosering heeft plaatsgevonden moet de patiënt zorgvuldig gevolgd worden. De volgende maatregelen dienen overwogen te worden:

- De serumelektrolytenconcentraties en het vloeistofevenwicht moeten zorgvuldig gecontroleerd worden, en bij tekenen van een onjuiste ADH-secretie moet vloeistofrestrictie worden ingesteld.
- Toediening van een anticonvulsivum om convulsies te voorkomen
- Controle van het cardiovasculaire systeem
- Controle van het bloed, waarna behandeld moet worden op basis van de waargenomen beenmergdepressie
- Gebruik van klysma's om ileus te voorkomen
- Ook kan folinaat worden gebruikt. Aanbevolen wordt elke 3 uur 100 mg intraveneus toe te dienen gedurende 24 uur, gevolgd door toediening elke 6 uur gedurende ten minste 48 uur.

Aangezien slechts zeer kleine hoeveelheden van het geneesmiddel in dialyse terechtkomen, is hemodialyse in geval van overdosering waarschijnlijk niet effectief.

Bij klachten over paresthesie en/of parese dient vincristinetoediening meteen te worden gestaakt.

Bij langdurige behandeling met vincristine zullen de bijwerkingen meer op de voorgrond treden.

Het herstel kan maanden tot jaren duren.

Zie ook de rubrieken 4.2 "Dosering en wijze van toediening" en 4.8 "Bijwerkingen".

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Oncolytica - Vinca-alkaloïden en derivaten

ATC-code: L01CA02

Vincristinesulfaat is een zout van vincristine, een alkaloid uit de maagdenpalm, *Catharanthus roseus*. Vinca-alkaloïden zijn klassieke 'spindle poisons', die zich binden aan de microtubulaire proteïne tubuline, en de cellen tijdens de metafase blokkeren door zowel de polymerisatie van tubuline en daarmee de vorming van microtubuli te voorkomen, als door de depolymerisatie van bestaande microtubuli te stimuleren.

Vinca-alkaloïden kunnen dit proces op een aantal manieren beïnvloeden:

- door zich te binden aan een specifieke plaats van tubuline en door een tubuline-alkaloïd-aggregatiecomplex te vormen;
- door zich te binden aan een plaats van tubuline met hoge affiniteit, die is geïncorporeerd in microtubuli, en door een verdere incorporatie van tubuline in de bestaande microtubuli te remmen;
- door zich te binden aan plaatsen op de wand van de microtubuli met lage affiniteit die de scheiding van protofilamenten veroorzaken.

Vincristine kan ook andere cellulaire systemen beïnvloeden, zoals de RNA- en DNA-synthese, cyclisch AMP, biosynthese van lipiden en van calmoduline afhankelijk Ca^{2+} -transport-ATPase.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vincristine wordt uit het maagdarmkanaal op onvoorspelbare wijze geabsorbeerd. Vincristine kan enkel intraveneus toegediend worden via infusie of als bolusinjectie. Andere toedieningswegen zijn toxisch en kunnen fataal aflopen.

Distributie

Na intraveneuze injectie wordt vincristine snel uit het serum geklaard. Binnen 15 - 30 minuten wordt meer dan 90% van het geneesmiddel gedistribueerd van het serum naar de weefsels en andere bloedcomponenten, waar het strak maar niet irreversibel gebonden blijft. Het distributievolume is $8,4 \pm 3,2$ l/kg bij steady-state.

Twintig minuten na intraveneuze toediening is vincristine voor meer dan 50% gebonden aan bloedcomponenten, vooral aan de bloedplaatjes, die hoge concentraties tubuline bevatten. Het oppervlak onder de kromme van vincristine is dus omgekeerd evenredig met het aantal bloedplaatjes.

Na een intraveneuze bolusinjectie lijkt slechts een zeer geringe hoeveelheid door te dringen in de cerebrospinale vloeistof. Desondanks kan vincristine bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel veroorzaken.

Biotransformatie

Vincristine wordt vooral in de lever door CYP3A (hoofdzakelijk CYP3A4 en CYP3A5) gemetaboliseerd tot een secundair amine M1. Rapporten van *in vitro*- en *in vivo*-studies hebben aangetoond dat CYP3A5-expressie een belangrijke factor is in de P450-gemedieerde klaring van vincristine.

CYP3A4/3A5 en P-glycoproteïenpolymorfisme kunnen bijdragen tot de PK-variabiliteit van vincristine. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die door CYP450 gemetaboliseerd worden remt het metabolisme van vincristine competitief, en geneesmiddelen die CYP3A induceren kunnen de vincristineklaring verhogen. Gegevens ontbreken of bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen de dosis van vincristine moet worden veranderd (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Analyse van het plasma toont aan dat de plasma-eliminatie van vincristine na een snelle intraveneuze toediening het best omschreven kan worden als een trifasisch model. De aanvankelijke, gemiddelde en uiteindelijke halfwaardetijden zijn resp. 5 minuten, 2,3 uur en 85 uur (spreiding 19 - 155 uur).

De plasmaklaring verloopt traag, en daarom moeten er tussen de behandelperioden tussenpozen van ten minste een week in acht worden genomen om cumulatieve toxiciteit te voorkomen.

De lever is het belangrijkste excretieorgaan; ongeveer 80% van de geïnjecteerde dosis wordt in de feces uitgescheiden en 10 - 20% in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaklaring toont in de loop der tijd een lineair verband. De plasmaklaring neemt ook toe bij een dosisverhoging van vincristine en vertoont een reactie van overwegend eerste orde, hoewel individuele verschillen van het lineaire model mogelijk zijn. Er werd geen verschil waargenomen bij patiënten die vincristine via infuus of via bolusinjectie kregen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is het metabolisme vermoedelijk verminderd, en daardoor ook de excretie van vincristine, met een verhoogde kans op toxiciteit tot gevolg. Zonodig moet de dosering worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrie patiënten

Bij kinderen bestaat er een grotere inter- en intra-individuele variatie in de farmacokinetische parameters zoals de klaring, het distributievolume en de eliminatiehalfwaardetijd. De plasmaklaring bij kinderen is meestal groter dan die bij volwassenen of zuigelingen, maar het is niet zeker dat tijdens de kindertijd de klaring van vincristine afneemt met de leeftijd. De terminale halfwaardetijd is ongeveer 12-40 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinisch onderzoek bleek vincristine teratogeen te zijn. Bovendien werden bij dieronderzoek naar de reproductietoxiciteit bijwerkingen waargenomen op de fertiliteit en de embryotoxiciteit. Bij onderzoek naar de chronische toxiciteit werden bijwerkingen waargenomen zoals neurotoxiciteit, remming van de spermatogenese, myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit. Bij onderzoek naar de genotoxiciteit bleek vincristine chromosoomafwijkingen, aneuploidie en polyploidie te kunnen veroorzaken. Er zijn geen andere relevante gegevens uit preklinisch onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol – Zwavelzuur/Natriumhydroxide – Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:
24 maanden

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit van de oplossing voor injectie is vastgesteld op 48 uur bij 2 tot 8°C of 24 uur bij 15 tot 25°C na verdunning tot een concentratie gaande van 0,01 mg/ml tot 0,1 mg/ml in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing voor infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities voorafgaand aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 type I glazen injectieflacon met bromobutylrubberen stop, aluminiumverzegeling en polypropyleen-snapcap met 1 of 2 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspectie voor gebruik:

Enkel heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden. Het product zal niet gebruikt worden indien de injectieflacon beschadigd is.

Verwerking en verwijdering:

Injecteerbare oplossingen van cytotoxische geneesmiddelen moeten bereid worden door getraind personeel dat bekend is met de gebruikte geneesmiddelen, in omstandigheden waarin de bescherming van de omgeving wordt gegarandeerd, en vooral bescherming van het personeel dat met de geneesmiddelen omgaat.

Zwangere medewerkers mogen niet met vincristine in contact komen.

Ieder contact met de vloeistof moet vermeden worden. De oplossingen dienen bereid te worden in een speciale ruimte waar roken, eten en drinken verboden zijn. Tijdens de bereiding moet een strikt aseptische werktechniek worden toegepast; als beschermende maatregelen moeten handschoenen, een mondkapje,

een veiligheidsbril en beschermende kleding worden gedragen. Het gebruik van een LAF-kast met een verticale stroomrichting wordt aanbevolen. Tijdens de toediening moeten handschoenen worden gedragen.

Bij de afvalverwerking moet rekening gehouden worden met de aard van dit geneesmiddel.

Als de oplossing in contact komt met de huid, de slijmvliezen of de ogen moeten deze onmiddellijk grondig met water worden gespoeld.

Extravasatie dient vermeden te worden. Als extravasatie toch optreedt, moet de injectie onmiddellijk gestopt worden, en de eventueel resterende dosis dient in een andere vene te worden geïnjecteerd. Lokale injectie van hyaluronidase 250 IE/ml (1 ml subcutaan rond de laesie en matige warmteapplicatie op de plek waar de extravasatie optrad) kan helpen het geneesmiddel te dispergeren en het ongemak en de eventuele cellulitis tot een minimum beperken. Op de afdeling waar vincristinesulfaat wordt toegediend moet de cytostatica-extravasatieset van het ziekenhuis beschikbaar zijn.

Met ontlasting en braaksel moet voorzichtig worden omgegaan.

Een kapotte verpakking moet met dezelfde voorzichtigheid behandeld worden en dient beschouwd te worden als verontreinigd afval. Schadelijk afval moet verbrand worden in harde afvalbakken met de juiste etiketten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

VINCRISIN 1 mg/1 ml: BE143674

VINCRISIN 2 mg/2 ml: BE143805

AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: juli 1988

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

A. Datum van herziening van de tekst: XX/2020.

B. Goedkeuringsdatum: 04/2020