

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VINCRISTIN - RICHTER, 1 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg siarczanu winkrystyny (co odpowiada 0,89 mg winkrystyny)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

*Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:* laktoza jednowodna.

*Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:* sodu chlorek, alkohol benzylowy, woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

*Ampułka z proszkiem:* biały lub żółtawy, jałowy liofilizat.

*Ampułka z rozpuszczalnikiem:* klarowny, bezbarwny, jałowy roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub *w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi* w leczeniu nowotworów takich jak:

- ostra białaczka limfoblastyczna,
- choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa) lub chłoniaki nieziarnicze,
- mięśniakomięsak prążkowany,
- mięsaki kości i tkanek miękkich,
- mięsak Ewinga, nerwiak zarodkowy,
- guz Wilmsa,
- rak sutka,
- rak drobnokomórkowy płuca,
- i innych guzów litych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego (należy unikać podania leku poza żyłę)!  
Podawanie dooponowe oraz inne sposoby podawania są zabronione, ze względu na możliwość wystąpienia zgonu!**

*Winkrystyny siarczan może być stosowany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarzy doświadczonych w prowadzeniu leczenia środkami cytotoksycznymi.*

*Dawkę należy wyznaczyć indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie jego stanu klinicznego. Nie należy zwiększać dawki poza zakres, w którym podawanie leku wykazuje korzyść terapeutyczną (przedawkowanie może prowadzić do ciężkich powikłań, w tym do zgonu).*

*Na ogół pojedyncze dawki nie powinny być większe niż 2 mg. Należy również oznaczać ilość białych krwinek przed i po podaniu każdej dawki.*

Podczas stosowania w *monoterapii*, dawki należy podawać w odstępach tygodniowych. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwnowotworowymi, częstość dawkowania zależy od schematu leczenia.

Długość leczenia wynosi zwykle 4 do 6 tygodni.

### Dawkowanie

#### *Dorośli:*

Zazwyczaj 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na metr kwadratowy powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na metr kwadratowy.

#### Dzieci i młodzież

Dzieci mogą tolerować większe dawki. Zalecana dawka to 1,4 do 2 mg na metr kwadratowy podawana raz na tydzień (przy minimalnej dawce tygodniowej wynoszącej 2 mg/m<sup>2</sup>). U dzieci o masie ciała wynoszącej 10 kg i poniżej, dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień.

Ze względu na zawartość alkoholu benzyloвого, nie wolno podawać produktu leczniczego wcześniakom, noworodkom i dzieciom w wieku do lat 3.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na metabolizm winkrystyny w wątrobie oraz wydalanie jej z żółcią, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z wartością bilirubiny związanej w surowicy powyżej 3 mg/100 ml (51 mikromoli/l), zaleca się stosowanie 50% dawki winkrystyny siarczanu.

W przypadku nasilonego działania neurotoksycznego nie należy podawać winkrystyny siarczanu, szczególnie w przypadku porażenia. Gdy objawy zmniejszą się po odstawieniu winkrystyny siarczanu, można wznowić leczenie przy pomocy 50% poprzedniej dawki.

#### *Uwaga*

Winkrystyny nie należy podawać do żyły w kończynie o słabym krążeniu krwi, ponieważ zwiększa to ryzyko zakrzepicy (np. żyłaków, zapalenia żył, nowotworu inwazyjnego).

Niezwykle istotne jest, aby przed podaniem jakiegokolwiek leku odpowiednio umiejscowić igłę w żyłę. Należy uważać, aby nie doszło do wynaczynienia do sąsiadujących tkanek. Wynaczynienie podczas dożylnego podawania winkrystyny siarczanu może powodować znaczne podrażnienie (patrz punkt 4.4). Aby zapobiec podrażnieniu naczyń krwionośnych, żyłę należy starannie przepłukać po podaniu winkrystyny siarczanu.

#### *Postępowanie*

Patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego.
- Pacjenci z chorobami neuromięśniowymi (takimi jak demielinizująca postać choroby Charcota-Mariego-Tootha).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z zaparciami oraz pacjenci z ryzykiem wystąpienia niedrożności jelit, szczególnie u dzieci.
- Pacjenci poddawani radioterapii wątroby.
- Ze względu na zawartość alkoholu benzyloвого, nie wolno podawać produktu leczniczego wcześniakom, noworodkom i dzieciom w wieku do lat 3 (patrz punkt 4.4).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy podawać wyłącznie dożylnie.

*Monitorowanie stanu pacjentów leczonych winkrystyną powinno być nadzorowane przez specjalistę z doświadczeniem w dziedzinie chemioterapii onkologicznej.*

##### ***Dooponowe podanie winkrystyny prowadzi do zgonu!***

Po nieumyślnym podaniu dooponowym należy przeprowadzić natychmiastową interwencję neurochirurgiczną aby zapobiec postępującemu paraliżowi, który prowadzi do zgonu. U bardzo małej liczby pacjentów udało się zahamować zagrażający życiu paraliż prowadzący do zgonu, jednak prowadziło to do wyniszczających następstw neurologicznych, a poprawa nastąpiła w ograniczonym zakresie.

W przypadku, gdy winkrystyny siarczan omyłkowo podano drogą dooponową, należy rozpocząć następujące leczenie **natychmiast po wstrzyknięciu**:

1. Usunąć możliwie jak najwięcej płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), jak to jest możliwe, biorąc pod uwagę bezpieczeństwo pacjenta, poprzez nakłucie lędźwiowe.
2. Wprowadzić cewnik nadtwardówkowy do przestrzeni podpajęczynówkowej poprzez przestrzeń międzykręgową powyżej wklucia lędźwiowego oraz irygacja CSF przy pomocy roztworu Ringera z dodatkiem mleczanu.  
Należy dostarczyć świeżo mrożone osocze (FFP) i gdy jest ono dostępne, należy dodać je w ilości 25 ml na każdy 1 litr roztworu Ringera z mleczanem.
3. Konieczne jest założenie przez neurochirurga dokomorowego drenażu lub cewnika i kontynuowanie irygacji CSF z usuwaniem płynu poprzez nakłucie lędźwiowe połączone z zamkniętym systemem drenażowym.

Roztwór Ringera z mleczanem należy podawać jako wlew ciągły o szybkości 150 ml/h lub 75 ml/h w przypadku, gdy do roztworu dodano świeżo mrożono osocze (jak opisano powyżej). Należy dostosować szybkość wlewu, aby zapewnić stężenie białek w płynie rdzeniowym na poziomie 150 mg/dl.

Na podstawie opublikowanych danych, dodatkowo stosowano również następujące środki (które jednak nie muszą być konieczne):

- Podawano dożylnie kwas folinowy w postaci jednorazowego wstrzyknięcia 100 mg, a następnie jako wlew o szybkości 25 mg/h przez 24 godziny. Później pojedyncze dawki 25 mg co 6 godzin przez 1 tydzień.

- Dożylnie podanie kwasu glutaminowego w dawce 10 g w ciągu 24 godzin, a następnie 500 mg trzy razy na dobę doustnie przez jeden miesiąc.

- Podawano pirydoksynę w dawce 50 mg co 8 godzin we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Znaczenie tych metod w zmniejszeniu neurotoksyczności nie jest jasne.

Zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie stężenia we krwi i wydłużenie okresu półtrwania w osoczu winkrystyny, co z kolei nasila działania niepożądane.

Podawanie produktu wymaga zwiększonej ostrożności w przypadku niedawnego lub jednoczesnego leczenia cytotoksycznego lub radioterapii, w przypadku leukopenii lub trombocytopenii, w zaburzeniach czynności wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na neurotoksyczne działanie winkrystyny siarczanu.

W przypadku wystąpienia objawów neurotoksyczności (np. hiporefleksja, parestezja, hipotonia i (lub) osłabienie ruchowe), leczenie należy odstawić.

Działanie neurotoksyczne winkrystyny może sumować się z działaniem innych środków neurotoksycznych lub może się nasilać pod wpływem radioterapii rdzenia kręgowego i choroby neurologicznej.

Może być konieczne stosowanie odpowiedniej diety, podawanie profilaktyczne środków przeczyszczających – w szczególności laktulozy – i (lub) wykonanie lewatywy w celu zapewnienia prawidłowej czynności jelit (ze względu na ryzyko porażenia niedrożności jelit).

Należy ostrożnie podawać winkrystynę u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Należy regularnie monitorować wartość hemoglobiny i hematokrytu, ilość płytek krwi, rodzaj i ilość leukocytów, aktywność AlAT i AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej.

Jednakże należy pamiętać, że zazwyczaj działanie toksyczne na układ nerwowy, a nie zahamowanie aktywności szpiku kostnego jest przyczyną niestosowania większych dawek. Zarówno lekarz, jak i pacjent powinni być wyczuleni na wystąpienie jakichkolwiek powikłanych zakażeń z powodu leukopenii. Podczas leczenia winkrystyną konieczne jest uważne monitorowanie ilości leukocytów. Jeśli podczas leczenia wartość ta spadnie poniżej  $3000/\text{mm}^3$ , leczenie należy przerwać i zaleca się również profilaktyczne podanie antybiotyku.

Jeśli u pacjenta występuje obecnie leukopenia lub powikłane zakażenie, należy uważnie rozważyć podanie kolejnej dawki winkrystyny.

Aby zapobiec wystąpieniu ostrej nefropatii moczanowej, należy regularnie monitorować stężenie kwasu moczowego w surowicy oraz zapewnić odpowiednią podaż płynów i diurezę. W przypadku, gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy zwiększy się, może być konieczne podanie allopurynolu lub alkalizacja moczu.

Jeśli wystąpi hiponatremia lub zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), należy czasowo przerwać leczenie winkrystyną, zmniejszyć podaż płynów oraz, jeśli to konieczne, podać leki moczopędne.

W czasie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego ukończeniu należy stosować niehormonalne środki antykoncepcyjne, zarówno przez pacjentki jak i pacjentów (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazane jest stosowanie szczepionek w trakcie leczenia winkrystyną.

Należy zachować ostrożność, aby zapobiec kontaktowi winkrystyny z oczami. Gdy jednak to nastąpi, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody, aby zapobiec ciężkiemu podrażnieniu i owrzodzeniu twardówki. W przypadku, gdy podrażnienie oczu utrzymuje się, pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem okulistą.

Podczas przypadkowego kontaktu ze skórą należy umyć miejsce kontaktu dużą ilością wody, a następnie wodą z mydłem i dokładnie spłukać.

Przed podaniem iniekcji należy upewnić się odnośnie umiejscowienia igły w żyłę. Wynacznienie powoduje bolesny miejscowy odczyn i martwicę tkanek. Dlatego też, jeśli ono wystąpi, należy wstrzymać podawanie leku, a pozostałą ilość wstrzyknąć do innej żyły. Miejscowe wstrzyknięcie hialuronidazy oraz ciepły okład w miejscu przesączenia pomaga rozproszyć lek i uważa się, że zmniejsza to dyskomfort oraz możliwość wystąpienia zapalenia tkanki łącznej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### *Interakcje dotyczące wszystkich leków cytostatycznych*

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy w przypadku chorób nowotworowych, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Znaczna zmienność wewnątrzosobnicza krzepliwości w przebiegu tych chorób oraz możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

i chemioterapią antynowotworową wymaga, w przypadku decyzji o leczeniu pacjenta przy pomocy doustnych leków przeciwzakrzepowych, zwiększenia częstości monitorowania INR (ang. International Normalised Ratio).

#### *Inhibitory izoenzymów cytochromu P450 i glikoproteiny P*

Alkaloidy barwinka są metabolizowane przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) oraz są substratami glikoproteiny P. Dlatego też, zwiększone stężenie winkrystyny w osoczu może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 i glikoproteiny P, takich jak na przykład rytonawir, nelfinawir, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, cyklosporyna, nifedypina i nefazodon. Jednoczesne podawanie itrakonazolu i winkrystyny związane było z wczesnym i (lub) nasilonym występowaniem neuromięśniowych działań niepożądanych, co prawdopodobnie związane było z zahamowaniem metabolizmu winkrystyny.

#### *Fenytoina i fosfenytoina*

Jednoczesne podawanie z fenytoiną wymaga ostrożności z powodu zmniejszenia stężenia fenytoiny we krwi oraz zwiększenia częstości drgawek. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania fenytoiny, należy przeprowadzić dostosowanie dawki na podstawie oznaczenia stężenia we krwi.

#### *Asparaginaza/izoniazyd oraz inne neurotoksyczne produkty lecznicze*

U pacjentów leczonych winkrystyną należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkiej i przedłużającej się neuropatii obwodowej związanej z podawaniem neurotoksycznych produktów leczniczych (takich jak izoniazyd oraz L-asparaginaza, a także cyklosporyna A). U tych pacjentów, produkty lecznicze o znanym działaniu neurotoksycznym należy podawać ostrożnie, z ciągłym monitorowaniem neurologicznym. Podczas jednoczesnego stosowania z asparaginazą ryzyko wystąpienia addytywnej neurotoksyczności, jak również spowodowanego przez asparaginazę zaburzenia erytropoezy i hiperglikemii będzie mniejsze, jeśli asparaginaza podawana będzie po podaniu winkrystyny lub jednocześnie z nią.

#### *Szczepionki/ zabite wirusy*

Z uwagi ma możliwość osłabienia prawidłowej czynności układu odpornościowego z powodu leczenia winkrystyną, tworzenie przez organizm przeciwciał jako odpowiedź na szczepionkę może być zmniejszone. Okres czasu pomiędzy odstawieniem produktów leczniczych powodujących immunosupresję, a powrotem zdolności organizmu do reagowania na szczepionkę jest zależny od intensywności terapii oraz rodzaju produktu immunosupresyjnego, choroby podstawowej i innych czynników. Szacunki wynoszą od 3 miesięcy do 1 roku.

#### *Szczepionki/ żywe wirusy*

Z uwagi ma możliwość osłabienia prawidłowej czynności układu odpornościowego z powodu leczenia winkrystyną, jednoczesne podanie szczepionki z żywych wirusów może być związane z nasileniem replikacji wirusów i działań niepożądanych szczepionki i (lub) tworzenie przeciwciał przez organizm, jako reakcja na szczepionkę, może być zmniejszone. Pacjentów tych można szczepić z największą ostrożnością, po starannej ocenie parametrów hematologicznych oraz jedynie za zgodą lekarza prowadzącego. Okres czasu pomiędzy odstawieniem produktów leczniczych powodujących immunosupresję, a powrotem zdolności organizmu do reagowania na szczepionkę jest zależny od intensywności terapii oraz rodzaju produktu immunosupresyjnego, choroby podstawowej i innych czynników. Szacunki wynoszą od 3 miesięcy do 1 roku. Pacjenci z białaczką w fazie remisji nie powinni otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami co najmniej przez 3 miesiące od ostatniej chemioterapii.

*Jednoczesne podawanie ze szczepionkami jest ZABRONIONE!*

#### *Digoksyna*

U pacjentów poddawanych chemioterapii wchłanianie digoksyny może być zmniejszone. Dlatego też u niektórych pacjentów działanie terapeutyczne digoksyny może być zmniejszone. Należy zatem zachować ostrożność podczas podawania takiego skojarzenia. Konieczne może być dostosowanie dawki digoksyny.

### *Mitomycyna C*

Podczas jednoczesnego stosowania z mitomycyną opisywano występowanie ostrej niewydolności oddechowej, sinicy, duszności, częstych nacieków na płucach i zapalenia płuc, w pojedynczych przypadkach prowadzące do zgonu.

### *Dokсорubicyna*

Należy unikać jednoczesnego podawania z dokсорubicyną lub prednizolonem, ze względu na zwiększone ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego.

### *Probenecyd*

Winkrystyna może zwiększać stężenie kwasu moczowego we krwi. Może być konieczne zwiększenie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego (probenecyd, sulfipyrazon). Podawanie allopuryngolu może zapobiec hiperurykemie wywołanej przez winkrystynę.

### *Radioterapia*

Radioterapia (np. naświetlania kręgosłupa w części grzbietowej) może nasilać neuropatię obwodową winkrystyny.

Radioterapia i leki powodujące zahamowanie czynności szpiku kostnego mogą nasilać zahamowanie czynności szpiku kostnego.

### *Cyklosporyna, takrolimus*

Może wystąpić nadmierne zahamowanie czynności układu odpornościowego z ryzykiem wystąpienia limfoproliferacji.

### *Interferon alfa-n1*

Podczas jednoczesnego podawania dużych dawek interferonu alfa-n1 opisywano występowanie ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego.

### *Daktynomycyna*

U pacjentów z guzem Wilmsa zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na wątrobę podczas skojarzonego stosowania winkrystyny i daktynomycyny.

### *Inne*

Podczas jednoczesnego podawania winkrystyny i czynników stymulujących tworzenie kolonii (G-CSF, GM-CSF) zgłaszano większą częstość występowania nietypowych neuropatii z uczuciem kłucia lub pieczenia w odcinkach dystalnych kończyn.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieje bardzo ograniczona ilość danych odnośnie stosowania winkrystyny podczas ciąży u ludzi. W badaniach nieklinicznych zaobserwowano działanie genotoksyczne i teratogenne. U dorosłych zwierząt dawki nietoksyczne powodowały resorpcję płodów, wady wrodzone i zgon.

Należy unikać podawania winkrystyny szczególnie w czasie pierwszego trymestru ciąży. Winkrystynę można podawać kobietom w ciąży jedynie po szczegółowym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka oraz wyłącznie w przypadkach, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Należy stosować niehormonalne środki antykoncepcyjne podczas leczenia i przez 6 miesięcy od jego odstawienia (patrz również punkt 4.4).

Jeśli w trakcie leczenia pacjentka zajdzie w ciążę, należy ją poinformować odnośnie ryzyka dla dziecka oraz uważnie monitorować.

Winkrystyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Dlatego też należy rozważyć możliwość przeprowadzenia konsultacji genetycznej, jeśli podczas leczenia winkrystyną wystąpi ciąża. Takie

postępowanie jest również zalecane u pacjentów planujących posiadanie potomstwa po zakończeniu leczenia.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy winkrystyna przenika do mleka kobiecego. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia winkrystyną.

#### Płodność

Leczenie winkrystyną może powodować odwracalną bezpłodność. Odwracalność tego działania zależy od wieku pacjenta i wielkości zastosowanej dawki. Często obserwowano azoospermię u mężczyzn, którzy otrzymywali skojarzoną chemioterapię składającą się z winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloretaminą i prokarbazyną. Rzadziej obserwowano brak miesiączki u kobiet przyjmujących chemioterapię zawierającą winkrystynę.

Należy omówić z pacjentami perspektywy dotyczące płodności w przyszłości. Należy omówić z mężczyznami możliwość przechowania nasienia. Niehormonalne środki antykoncepcyjne powinny być stosowane przez pacjentów płci męskiej zarówno w trakcie leczenia, jak i przez 6 miesięcy po jego odstawieniu.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie ma dostępnych danych odnośnie wpływu winkrystyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z uwagi na neurologiczne działania niepożądane należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu tego leku na zdolność prowadzenia pojazdów.

### **4.8 Działania niepożądane**

Na ogół działania niepożądane są odwracalne i związane z wielkością dawki, zarówno pojedynczej, jak i skumulowanej. Najbardziej istotne działania toksyczne winkrystyny związane były z ośrodkowym układem nerwowym. Najczęściej występujące działania niepożądane to neurotoksyczność i łysienie, natomiast najbardziej uciążliwe są działania neuromięśniowe.

Dzieci lepiej tolerują winkrystynę niż dorośli. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie podatne na wystąpienie neurotoksycznego działania leku. Podczas leczenia winkrystyną mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ),

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ),

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ),

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### ***Zaburzenia krwi i układu chłonnego***

*Często*

Przemijająca trombocytoza.

*Niezbyt często*

Niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia.

#### ***Zaburzenia układu immunologicznego***

*Często*

Ostra postać płytkiego oddechu i skurczu oskrzeli, która może mieć ciężki przebieg i prowadzić do zgonu. Objawy te obserwowano po podaniu alkaloidów barwinka (takich jak winkrystyna), szczególnie podczas jednoczesnego podawania mitomycyny. Reakcja może wystąpić w czasie od kilku minut do kilku godzin po podaniu alkaloidu barwinka lub do 2 tygodni od podania dawki mitomycyny.

*Rzadko*

U pacjentów leczonych winkrystyną, stosowaną jako część wielolekowego schematu chemioterapeutycznego, obserwowano występowanie reakcji alergicznych, takich jak anafilaksja pokrzywka i obrzęk, które były prawdopodobnie związane z winkrystyną.

### ***Zaburzenia metabolizmu i odżywiania***

*Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

Zespół rozpadu guza.

### ***Zaburzenia układu nerwowego***

Toksyczne działanie na układ nerwowy to najistotniejsze działanie niepożądane winkrystyny. Toksyczność neurologiczna zależy od dawki i wieku pacjenta. Mogą wystąpić również zaparcia i porażenie jelit jako następstwo działania toksycznego na układ nerwowy.

*Często*

Najczęstszym neurotoksycznym działaniem niepożądanym jest neuropatia obwodowa (mieszana sensomotoryczna), która występuje u prawie wszystkich pacjentów. Często występuje szczególna kolejność pojawiania się neuromięśniowych działań niepożądanych. Na początku występują zaburzenia czucia i parestezja. W miarę kontynuowania leczenia może wystąpić nerwoból (między innymi żuchwy i jąder) i dalsze zaburzenia ruchowe. Podczas kontynuowania leczenia zgłaszano zanik głębokich odruchów ścięgnistych, występowanie stopy opadającej, osłabienia mięśni, ataksji i porażenia. Mogą wystąpić zaburzenia dotyczące nerwu czaszkowego, między innymi wybiórcza pareza i (lub) porażenie mięśni zależnych od nerwu czaszkowego, bez osłabienia mięśni w innych miejscach.

Porażenie nerwu czaszkowego i osłabienie mięśni krtani mogą powodować chrypkę i porażenie strun głosowych, w tym potencjalnie zagrażające życiu obustronne porażenie strun głosowych.

Osłabienie zewnętrznych mięśni oka może powodować opadanie powiek oraz neuropatię oka i zewnętrznych części gałki ocznej. Zgłaszano również występowanie przemijającej ślepoty korowej.

Obserwuje się podwójne widzenie oraz zanik wzroku. Winkrystyna wykazuje również działanie toksyczne na autonomiczny i ośrodkowy układ nerwowy (OUN), jednak obserwuje się je rzadziej niż neuropatię obwodową.

*Niezbyt często*

U kilku pacjentów stosujących winkrystynę zgłaszano występowanie drgawek, często z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym. U kilkorga dzieci zgłaszano występowanie drgawek, po których następowała śpiączka. Winkrystyna wykazuje działanie toksyczne na autonomiczny i ośrodkowy układ nerwowy, jednak obserwuje się je rzadziej niż neuropatię obwodową. Do działań związanych z OUN zalicza się np. zmiany stanów świadomości i zmiany psychiczne, jak depresja, pobudzenie, bezsenność, splątanie, psychozy i omamy.

### ***Zaburzenia ucha i błędnika***

*Niezbyt często*

Głuchota.

### ***Zaburzenia serca***

*Niezbyt często*

Choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyń wieńcowych i zawał mięśnia sercowego występowały u pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią skojarzoną zawierającą winkrystynę oraz u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzono naświetlania śródpiersia.

*Rzadko*

Nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze.

### ***Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia***

Zgłaszano występowanie ciężkiego skurczu oskrzeli i duszności związanych ze stosowaniem alkaloidów barwinka (w niektórych przypadkach stosowane w połączeniu z mitomycyną C).

### ***Zaburzenia żołądka i jelit***

*Często*



Nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha. W następstwie wklonowania w górnej części jelit przy opróżnionej odbytnicy mogą wystąpić zaparcia. W takim przypadku może wystąpić ból brzucha przypominający kolkę.

*Niezbyt często*

Zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, biegunka, porażenna niedrożność jelit. Porażenna niewydolność jelit jest szczególnie możliwa u dzieci.

*Rzadko*

Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, martwica nabłonka jelit i (lub) perforacja.

*Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

Zapalenie trzustki.

### ***Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych***

*Rzadko*

Choroba zarostowa żył wątrobowych, szczególnie u dzieci.

### ***Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej***

*Bardzo często*

Łysienie (odwracalne po odstawieniu winkrystyny).

### ***Zaburzenia nerek i dróg moczowych***

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie, które powoduje zatrzymanie moczu musi zostać przerwane w ciągu kilku dni po podaniu winkrystyny.

*Niezbyt często*

Wielomocz, bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu w następstwie atonii pęcherza moczowego, hiperurykemia, nefropatia moczanowa.

*Rzadko*

Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH): zespół ten może być związany z działaniem neurotoksycznym produktu leczniczego, prawdopodobnie poprzez bezpośrednie oddziaływanie na podwzgórze. U tych pacjentów występuje hiponatremia w połączeniu z wydalaniem sodu z moczem, bez objawów zaburzeń nerek i nadnerczy, niedociśnienia tętniczego, odwodnienia, azotemii i obrzęku. Hiponatremię oraz utratę sodu przez nerki można złagodzić poprzez zmniejszenie ilości dostarczanych płynów.

*Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

Nietrzymanie moczu.

### ***Zaburzenia układu rozrodczego i piersi***

Odwracalna bezpłodność związana ze stosowaniem chemioterapii zawierającej winkrystynę występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet.

*Często*

Obserwowano azoospermie u mężczyzn, którzy otrzymywali skojarzoną chemioterapię składającą się z winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloretaminą i prokarbazyną.

*Niezbyt często*

Brak miesiączki.

### ***Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania***

*Często*

Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

*Niezbyt często*

Gorączka, zapalenie żył, ból, zapalenie tkanki łącznej i martwica. Objawy te mogą wystąpić po podrażnieniu ściany naczyń lub po wynaczynieniu podczas podania.

*Rzadko*

Ból głowy.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania po zastosowaniu winkrystyny są zależne od wielkości dawki. Zastosowanie dawki większej od zalecanej może spowodować nasilenie działań niepożądanych.

U dzieci w wieku poniżej 13 lat, przedawkowanie wynoszące dziesięciokrotność zalecanej dawki było śmiertelne. W tej grupie pacjentów ciężkie objawy przedawkowania mogą wystąpić po zastosowaniu dawek wynoszących 3 do 4 mg/m<sup>2</sup>. U dorosłych można spodziewać się ciężkich objawów po podaniu pojedynczych dawek wynoszących 3 mg/m<sup>2</sup> i większych.

Nie jest znana odtrutka dla winkrystyny siarczanu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. W przypadku przedawkowania wymagana jest uważna obserwacja pacjenta. Należy rozważyć następujące środki:

- należy uważnie monitorować stężenie elektrolitów w surowicy oraz bilans płynów; gdy wystąpią objawy nieprawidłowego wydzielania ADH, należy wdrożyć ograniczenie podaży płynów,
- podanie leku przeciwdrgawkowego, aby zapobiec drgawkom (fenobarbital),
- monitorowanie układu sercowo-naczyniowego,
- monitorowanie obrazu krwi; po zaobserwowaniu zahamowania czynności szpiku kostnego należy zastosować odpowiednie środki,
- wykonanie lewatywy, aby zapobiec niedrożności jelit,
- można zastosować folinian. Proponowany schemat leczenia to 100 mg dożylnie co 3 godziny przez 24 godziny, a następnie co 6 godzin przez 48 godzin.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogi

Kod ATC: L01CA02

#### Mechanizm działania

Winkrystyna to alkaloid pochodzenia roślinnego (*Catharanthus roseus*). Hamuje odwracalnie podział mitotyczny w stadium metafazy. Poprzez wiązanie się z mikrotubulami biorącymi udział w procesie mitozy hamuje tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz hamuje syntezę RNA zależną od DNA.

Alkaloidy barwinka mogą oddziaływać na proces mitozy na kilka sposobów:

- poprzez wiązanie ze specyficznym miejscem tubuliny oraz tworzenie agregacyjnych kompleksów tubulina-alkaloid,
- poprzez wiązanie ze specyficznym miejscem tubuliny o dużym powinowactwie, wbudowanie w mikrotubule oraz poprzez zahamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejącej mikrotubuli,
- poprzez wiązanie z miejscem o małym powinowactwie na ścianie mikrotubuli, co powoduje oddzielenie się protofilamentu.

Winkrystyna może również zaburzać inne układy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczne AMP, biosynteza lipidów oraz zależna od kalmoduliny ATPazę transportującą  $Ca^{2+}$ .

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym winkrystyna jest szybko usuwana z surowicy. W ciągu 15 do 30 minut więcej niż 90% dawki zostaje przeniesione z surowicy do tkanek oraz do innych składników krwi. Objętość dystrybucji wynosi  $8.4 \pm 3,2$  l/kg w warunkach stanu stacjonarnego. Dwadzieścia minut po podaniu dożylnym więcej niż 50% winkrystyny wiąże się ze składnikami krwi, w szczególności z płytkami krwi, które zawierają duże ilości tubuliny.

Wydaje się, że przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego po dożylnym podaniu jednorazowej dawki jest bardzo małe. Jednakże pomimo małego przenikania winkrystyna może powodować działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

### Metabolizm

Uważa się, że winkrystyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, prawdopodobnie przez mikrosomalny system enzymów cytochromu P450, między innymi przez CYP3A4.

### Eliminacja

Analiza zawartości osocza wykazała, że wydalanie winkrystyny z osocza po szybkim podaniu dożylnym można opisać stosując model trójfazowy. Początkowy, pośredni i końcowy okres półtrwania wynosi odpowiednio 5 minut, 2,3 godziny oraz 85 godzin (zakres 19-155 godzin).

Klirens osoczowy jest powolny i dlatego wymagany jest okres przerwy pomiędzy dawkami wynoszący co najmniej jeden tydzień w celu uniknięcia działania toksycznego związanego z kumulacją leku.

Wątroba to najważniejszy narząd wydalający winkrystynę; około 80% wstrzykniętej dawki jest wydalane z kałem, a 10 do 20% z moczem.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm i w związku z tym również eliminacja winkrystyny są prawdopodobnie zmniejszone, co powoduje wzrost ryzyka działań toksycznych. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### *Dzieci*

U dzieci występuje znaczna między- i wewnątrzsobnicza zmienność dotycząca parametrów farmakokinetycznych, takich jak klirens, objętość dystrybucji, oraz okres półtrwania w fazie eliminacji. Klirens osocza u dzieci jest na ogół dłuższy niż u dorosłych i niemowląt, ale nie jest pewne, czy podczas dzieciństwa klirens zmniejsza się z wiekiem.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych wykazano teratogenne działanie winkrystyny. Ponadto, w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na zwierzętach, zaobserwowano działania niepożądane na płodność oraz toksyczność dla płodu. W badaniach toksyczności przewlekłej, odnotowano działania niepożądane, z uwzględnieniem neurotoksyczności, zahamowania spermatogenezy, zahamowania czynności szpiku kostnego oraz toksycznych działań na układ pokarmowy. W testach genotoksyczności wykazano, że winkrystyna może potencjalnie powodować odchylenia chromosomowe, aneuploidię i poliploidię. Brak innych istotnych danych nieklinicznych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z proszkiem:  
Laktoza jednowodna

Ampułka z rozpuszczalnikiem:  
Sodu chlorek  
Alkohol benzylowy  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Winkrystynę w postaci proszku do wstrzykiwań należy rozpuszczać jedynie w 0,9% roztworze chlorku sodu do maksymalnej objętości 250 ml. Nie wolno jej mieszać z żadnym innym lekiem.

## 6.3 Okres ważności

3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przygotowany w zwalidowanych warunkach jałowości roztwór jest stabilny, pod warunkiem że jest przechowywany przez 14 dni w lodówce (2°C - 8°C) i chroniony przed światłem.

Roztwór po odtworzeniu, patrz punkt 6.6.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: 10 mg liofilizatu w fiolce ze szkła oranżowego, zamknięte zatyczką z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym kapslem z ciemnoszarym dyskiem PP.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: 10 ml rozpuszczalnika w bezbarwnej ampułce OPC z miejscem złamania.

Jedna fiolka i ampułka na plastikowej tacy. 10 tac w pudełku.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować jedynie klarowne roztwory, bez widocznych nierozpuszczonych cząstek. Nie należy stosować produktu w przypadku uszkodzenia opakowania.

Liofilizowaną substancję czynną we fiolce należy rozpuścić w zawartości dołączonej ampułki z rozpuszczalnikiem. Następnie należy ten roztwór rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 0,9%, a świeżo przygotowany w ten sposób roztwór winkrystyny można podawać jako wstrzyknięcie dożylnie lub jako wlew do wlewu roztworu chlorku sodu 0,9% w ciągu 1 minuty.

### *Sposób przygotowania*

Podobnie jak w przypadku innych środków cytotoksycznych, należy zachować ostrożność podczas przygotowywania roztworu. Roztwory leków cytotoksycznych w postaci wstrzykiwań powinny być przygotowywane przez specjalistycznie przeszkolony personel, który zapoznał się ze stosowanymi lekami, w warunkach zapewniających ochronę środowiska i przede wszystkim ochronę personelu przygotowującego leki. Roztwory należy przygotowywać w specjalnie wyznaczonym miejscu, w którym zabronione jest palenie papierosów, jedzenie i picie.

Podczas przygotowywania należy zastosować właściwe środki ochrony, takie jak użycie fartuchów z długim rękawem, maseczki na usta, czepka, okularów ochronnych, rękawiczek jałowych. Konieczne jest stosowanie komory z nawiewem laminarnym oraz odpowiednich pojemników do przechowywania niebezpiecznych odpadów.

Osoby w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze środkami cytotoksycznymi.

Jeśli roztwór będzie miał kontakt z oczami, może wystąpić ciężkie podrażnienie. Należy obficie spłukać wodą. Jeśli podrażnienie oczu utrzymuje się, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli roztwór będzie miał kontakt ze skórą, należy obficie spłukać ją wodą. Należy ostrożnie postępować z wydaliniami i wymiocinami.

#### Usuwanie

Wszystkie przedmioty używane do przygotowania, podania lub w inny sposób mające kontakt z winkrystyną należy usunąć zgodnie z procedurami szpitalnymi dotyczącymi postępowania z materiałami cytotoksycznymi oraz zgodnie z miejscowymi wytycznymi odnośnie usuwania odpadów niebezpiecznych.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
Budapeszt, Węgry

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1174

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.1999 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.10.2012 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.07.2017 r.