

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Vincristine Pfizer, 1 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: vinkristin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju/infuziju sadrži 1 mg vinkristin-sulfata.

Jedna bočica rastvora za injekciju/infuziju sadrži 1 mg vinkristin-sulfata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan sterilan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vinkristin-sulfat se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim onkološkim lekovima za lečenje:

1. Leukemija, uključujući akutnu limfocitnu leukemiju, hroničnu limfocitnu leukemiju, akutnu mijeloidnu leukemiju i blastne krize hronične mijeloidne leukemije.
2. Malignih limfoma, uključujući *Hodgkin*-ovu bolest i *ne-Hodgkin*-ove limfome.
3. Multiplog mijeloma.
4. Solidnih tumora, uključujući karcinom dojke, mikrocelularni bronhogeni karcinom, karcinom glave i vrata i sarkome mekih tkiva.
5. Solidnih tumora kod dece, uključujući *Ewing*-ov sarkom, embrionalni rabdomiosarkom, neuroblastom, *Wilm*-ov tumor, retinoblastom i meduloblastom.
6. Idiopatske trombocitopenijske purpure. Pacijenti sa pravom ITP refraktornom na splenektomiju i kratkotrajnu terapiju kortikosteroidima mogu odreagovati na terapijsku primenu vinkristina, koji se ne preporučuje kao primarna terapijska mera. Preporučene nedeljne doze vinkristina primenjene tokom 3 do 4 nedelje, kod nekih pacijenata dovode do permanentne remisije. Kod pacijenata kod kojih ne dođe do terapijskog odgovora posle 3 do 6 doza, ne treba očekivati bilo kakve korisne efekte od primene dodatnih doza leka.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Ovaj lek se primenjuje isključivo intravenski. Treba da ga primenjuju samo osobe koje imaju iskustva u primeni vinkristina. Ako se primeni nekim drugim putem, ishod može biti fatalan.

**SAMO ZA INTRAVENSKU UPOTREBU.**

**DOVODI DO SMRTNOG ISHODA AKO SE PRIMENI NA BILO KOJI DRUGI NAČIN.**

Videti odeljak 4.4 za lečenje pacijenata kojima je vinkristin-sulfat primenjen intratekalno.

Vinkristin-sulfat se primenjuje u obliku intravenske infuzije u nedeljnim intervalima.

Dozu treba veoma pažljivo i precizno odrediti, jer predoziranje može biti izuzetno ozbiljno, čak i sa smrtnim ishodom. Dozu ne treba povećavati iznad nivoa koji dovodi do terapijskog odgovora. Pojedinačne doze ne treba da budu veće od 2 mg i broj leukocita treba odrediti pre, kao i posle primene svake doze leka.

U bočicu ne dodavati dodatnu tečnost pre nego što se doza rastvora izvuče iz bočice. Precizno izvući rastvor vinkristin-sulfata uz pomoć suvog šprica, odmeravajući dozu pažljivo. Nemojte dodavati dodatnu tečnost u bočicu u pokušaju da je potpuno ispraznite.

Preporučuje se da vinkristin-sulfat odstoji 5-10 minuta u infuzionoj kesi (50 mL) nakon razblaženja sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida za infuziju (9 mg/mL). Posle primene leka vena se mora isprati temeljno. Treba voditi računa da se izbegne ekstrapazacija jer to može dovesti do lokalnih ulceracija.

Doza uvek mora biti prilagođena pojedincu, zbog uskog raspona između terapijskih i toksičnih doza primenjenog leka, i zbog variranja u odgovoru.

Primenjuju se sledeći režimi doziranja:

**Odrasli:** Lek se primenjuje intravenski u nedeljnim intervalima. Preporučena doza je 1,4 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, do maksimalne nedeljne doze od 2 mg.

**Deca:** Preporučena doza od 1,4 do 2 mg/m<sup>2</sup> površine tela primenjuje se jednom nedeljno, sa maksimalnom nedeljnom dozom od 2 mg. Kod dece telesne mase 10 kg i manje, početna doza treba da bude 0,05 mg/kg i primenjuje se putem intravenske injekcije jednom nedeljno.

**Stariji pacijenti:** Doza za odrasle je odgovarajuća i za starije pacijente.

**Poremećaj funkcije jetre:** Zbog hepatičkog metabolizma i bilijarne ekskrecije vinkristina, preporučuje se smanjenje doze leka kod pacijenata sa opstruktivnom žuticom ili drugim oblikom oštećenja funkcije jetre. Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, koje za posledicu ima smanjeno izlučivanje leka putem žuči, neželjena dejstva leka se mogu ispoljiti u jačem intenzitetu. Preporučuje se smanjenje doze vinkristin-sulfata za polovinu, kod pacijenata kod kojih je vrednost direktnog bilirubina u serumu iznad 3 mg/100 mL (51 mikromol/L).

**Oprez:** Ako tokom intravenske primene dođe do prelaska leka u okolno tkivo, može doći do značajne iritacije. Primenu leka treba odmah obustaviti, a preostali deo doze leka primeniti u drugu venu. Lokalna primena injekcije hijaluronidaze i umereno zagrevanje predela u kome se našao lek, pomažu i smanjuju osećaj neugodnosti, kao i mogućnost razvoja celulitisa.

### 4.3. Kontraindikacije

#### **Intratekalna primena vinkristin-sulfata obično izaziva smrtni ishod.**

Pacijenti sa demijelinizirajućim oblikom *Charcot-Marie-Tooth* sindroma ne smeju da primaju vinkristin.

Lek Vincristine Pfizer se ne sme primenjivati kod pacijenata koji su preosetljivi na vinkristin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek treba primeniti sa oprezom kod svih stanja koja su navedena u odeljku 4.4.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### **Upozorenja**

Ovaj lek je namenjen isključivo za intravensku upotrebu. Lek treba da daju samo lekari koji imaju iskustva u primeni vinkristin-sulfata. Vinkristin-sulfat se ne sme primenjivati kao intratekalna, intramuskularna ili supkutana injekcija. Intratekalna primena vinkristin-sulfata obično dovodi do smrtnog ishoda.

Špricevi koji sadrže ovaj lek treba da budu obeleženi sledećim tekstem: „VINKRISTIN SAMO ZA INTRAVENSKU UPOTREBU. DOVODI DO SMRTNOG ISHODA AKO SE PRIMENI NA BILO KOJI DRUGI NAČIN“.

Nakon slučajne intratekalne primene leka, potrebna je hitna neurohirurška intervencija, sa ciljem prevencije ascedentne paralize koja dovodi do smrtnog ishoda. Kod veoma malog broja pacijenata, sprečena je pojava paralize opasne po život i posledični smrtni ishod, ali je došlo do nastanka neuroloških sekvela sa ograničenim potencijalom za oporavak.

Na osnovu objavljenih slučajeva preživljavanja, ukoliko se vinkristin greškom primeni intratekalno, sledeće terapijske postupke treba primeniti **odmah nakon primene leka**:

1. Lumbalnim putem izvaditi što više cerebrospinalne tečnosti, a da se pri tome ne ugrozi pacijent.
2. Plasirati epiduralni kateter u subarahnoidni prostor kroz međurebarni prostor iznad mesta za lumbalnu punkciju i isprati rastvorom Ringer laktata. Svežu zamrznutu plazmu, čim bude dostupna, treba dodati u količini od 25 mL na svaki litar laktat Ringerovog rastvora.
3. Plasirati intraventrikularni dren ili kateter, što sprovodi neurohirurg, i nastaviti irigaciju cerebrospinalne tečnosti, zatim ukloniti tečnost lumbalnim putem koji je povezan sa zatvorenim sistemom za dreniranje. Laktat Ringerov rastvor treba dati u kontinuiranoj infuziji brzinom 150 mL/h, ili brzinom 75 mL/h kada se dodaje sveža zamrznuta plazma, na već opisan način.

Brzinu infuzije treba prilagoditi sa ciljem da se održi koncentracija proteina u spinalnoj tečnosti od 150 mg/dL.

Sledeće mere se takođe dodatno primenjuju, ali nisu od bitnog značaja:

Primena folinske kiseline intravenski u bolusu od 100 mg, a zatim u infuziji brzinom od 25 mg/h tokom 24 h, a zatim u bolus dozi 25 mg na 6 h u toku jedne nedelje. Glutaminska kiselina se primenjuje intravenski u dozi od 10 g tokom 24 h, a zatim 500 mg tri puta dnevno oralno tokom jednog meseca. Piridoksin je primenjivan u dozi od 50 mg na svakih 8 h u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta. Uloga ovih supstanci u smanjenju neurotoksičnosti nije jasna.

Vinkristin-sulfat može izazvati pojavu plikova, kao i tešku lokalnu reakciju ili ekstravazaciju (videti odeljak 4.2).

### **Mere opreza**

Leukopenija se ređe javlja tokom terapije vinkristin-sulfatom u poređenju sa ostalim onkolitičkim lekovima. Obično neuromuskularna toksičnost, pre nego toksičnost koštane srži, ograničava doziranje. Međutim, zbog mogućnosti nastanka leukopenije, lekar i pacijent treba da budu oprezni i da prate pojavu znakova koji ukazuju na komplikovanu infekciju. U slučaju postojanja leukopenije ili komplikovane infekcije, primenu sledeće doze vinkristin-sulfata treba pažljivo razmotriti. U nekim okolnostima, ove infekcije mogu imati smrtni ishod.

Akutna nefropatija izazvana mokraćnom kiselinom, koja može nastati nakon primene onkolitičkih lekova, takođe je zabeležena tokom primene vinkristin-sulfata.

Vinkristin-sulfat slabo prolazi hematoencefalnu barijeru, i zbog toga lečenje leukemija centralnog nervnog sistema može zahtevati druge puteve primene, kao i primenu drugih lekova.

Neurotoksičnost vinkristin-sulfata može biti povećana prilikom istovremene primene drugih neurotoksičnih lekova, ili prilikom zračenja kičmenog stuba, kao i kod postojanja neuroloških oboljenja. Stariji pacijenti mogu biti mnogo osetljiviji na neurotoksične efekte vinkristin-sulfata.

*In vivo* i *in vitro* laboratorijski testovi nisu pokazali da je lek mutagen. Studije fertiliteta, posle primene vinkristina u monoterapiji maligne bolesti, nisu sprovedene kod ljudi. Klinički izveštaji o primeni kombinovane hemioterapije koja uključuje i vinkristin, kod osoba oba pola nakon puberteta, pokazuju da može doći do pojave azospermije i amenoreje. Nekoliko meseci nakon završetka hemioterapije oporavak se desio kod nekih pacijenata, ali ne i kod svih. Kada se ista terapija primeni kod pacijenata koji su u periodu pre puberteta, manja je verovatnoća pojave permanentne azospermije i amenoreje.

Kod pacijenata koji su primali vinkristin u hemioterapiji, u kombinaciji sa drugim antikancerskim lekovima sa dokazanim karcinogenim potencijalom, došlo je do razvoja sekundarnog maligniteta. Nije razjašnjeno da li vinkristin doprinosi ovom procesu. Nisu nađeni znaci karcinogenosti posle intraperitonealne primene leka kod pacova i miševa, ali je ispitivanje bilo ograničeno.

Treba biti posebno oprezan u cilju izbegavanja slučajne kontaminacije oka lekom, jer je vinkristin veoma iritabilan i može izazvati ulceracije rožnjače. Oči treba odmah i temeljno isprati vodom.

Vinkristin, primenjen kod trudnica, može izazvati oštećenje fetusa. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću tokom terapije vinkristinom (videti odeljke 4.6 i 5.3).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Neurotoksičnost vinkristin-sulfata može biti uvećana prilikom istovremene primene izonijazida i drugih lekova koji deluju na nervni sistem.

Akutni nedostatak daha i težak bronhospazam su zabeleženi posle primene lekova iz grupe vinka alkaloida. Ove reakcije su bile najčešće kada su vinka alkaloidi primenjivani istovremeno sa mitomicinom-C, i mogu biti ozbiljne u slučaju da već postoji poremećaj plućne funkcije. Početak ovih reakcija može nastati nekoliko minuta ili sati posle primene vinka alkaloida, ili se mogu dogoditi u periodu do 2 nedelje nakon primene mitomicina-C. Može doći do nastanka progresivne dispnee, koja zahteva hroničnu terapiju. Vinkristin se ne sme ponovo primenjivati.

Zabeleženo je da istovremena oralna ili intravenska primena fenitoina i kombinovane antineoplastične hemioterapije koja uključuje i vinkristin, snižava koncentracije antikonvulziva u krvi i povećava konvulzivnu aktivnost. Iako uloga vinka alkaloida nije utvrđena, prilagođavanje doze fenitoina, zasnovano na praćenju koncentracije leka u krvi, može biti potrebno kada se on koristi u kombinaciji sa vinkristinom.

Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove za koje se zna da su inhibitori hepatskih citohrom P450 izoenzima, podfamilija CYP 3A, ili kod pacijenata se poremećenom funkcijom jetre. Zabeleženo je da istovremena primena vinkristin-sulfata sa itakonazolom (poznati inhibitor enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova) dovodi do ranijeg početka i/ili povećanja ozbiljnosti neuromuskularnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8). Pretpostavlja se da je ova interakcija posledica inhibicije metabolizma vinkristina.

Kada se vinkristin primenjuje u kombinaciji sa L-asparaginazom, treba ga dati 12 do 24 h pre davanja enzima u cilju smanjenja toksičnosti, jer u slučaju da se prvo primeni L-asparaginaza može doći do smanjenja hepatskog klirensa vinkristina.

Kada se hemioterapija primenjuje istovremeno sa radioterapijom koja zahvata jetru, primenu vinkristina treba odložiti sve dok se potpuno ne završi radioterapija.

Izgleda da vinkristin-sulfat povećava preuzimanje metotreksata u maligne ćelije, i ovaj princip se koristi kod primene velikih doza metotreksata u terapiji.

Kod pacijenata koji su primali kombinaciju vinkristina i daktinomicina u terapiji renalnog karcinoma prijavljena je ozbiljna hepatotoksičnost, uključujući venookluzivnu bolest.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Neophodan je oprez prilikom primene svih onkolitičkih lekova tokom trudnoće. Pacijente oba pola koji primaju vinkristin treba obavestiti o potencijalnom riziku od neželjenih dejstava. Preporučeno je korišćenje efektivnih metoda kontracepcije ili apstinencija.

Vinkristin može izazvati oštećenje fetusa kada se daje trudnicama, iako nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije (videti odeljak 5.3). Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću i koriste efektivne metode kontracepcije dok su na terapiji vinkristinom.

Ako se vinkristin uzima tokom trudnoće, ili pacijentkinja zatrudni tokom terapije vinkristinom, pacijentkinju treba informisati o mogućim štetnim efektima koje vinkristin može izazvati kod fetusa.

Nema podataka o upotrebi vinkristina kod trudnica ili su podaci ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

#### Dojenje

Ne zna se da li se vinkristin-sulfat izlučuje u majčino mleko. Rizik za odojče se ne može isključiti. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Vincristine Pfizer mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Vincristine Pfizer za ženu.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj vinkristina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije sistematski ispitivan.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Po pravilu, neželjena dejstva su reverzibilna i povezana sa doziranjem i kumulativnim doziranjem. Primena malih dnevnih doza vinkristina tokom dužeg vremenskog perioda se ne preporučuje. Najčešće neželjeno dejstvo je alopecija; a najviše problema zadaju neželjena dejstva neuromuskularnog porekla.

Kada se vinkristin primenjuje jednom nedeljno u pojedinačnoj dozi, neželjena dejstva: leukopenija, neurotski bol i konstipacija su obično kratkotrajna (t.j. kraći od 7 dana). Kada se doza smanji, ova neželjena dejstva se mogu smanjiti ili potpuno povući. Kada se izračunata količina leka daje u podeljenim dozama, izgleda da se neželjena dejstva povećavaju. Ostala neželjena dejstva, kao što su alopecija, gubitak senzibiliteta, parestezija, otežano hodanje, hramanje, gubitak dubokih refleksa tetiva i mišićna slabost mogu biti prisutni bar onoliko dugo koliko traje terapija. Generalizovani senzomotorni poremećaj može da postane progresivno sve teži sa nastavkom terapije, ali neuromišićni problemi mogu da perzistiraju i duže vreme kod pojedinih pacijenata. Ponovni rast kose se može pojaviti u toku terapije održavanja.

Sledeće neželjene reakcije su prikazane u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa i učestalosti. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane kao: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Retke	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija <sup>a</sup> , anaemija				Granulocitopenija, febrilna neutropenija, leukopenija <sup>o</sup>
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)				Sekundarni maligniteti	
Poremećaji imunskog sistema					Anafilaktička reakcija <sup>b</sup> , angioedem <sup>b</sup> , osip i edem
Endokrini poremećaji					Neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona <sup>c</sup>
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiponatremija, smanjenje apetita				Dehidracija, hiperurikemija <sup>c</sup>

<b>Poremećaji nervnog sistema<sup>d</sup></b>	Paraliza peronealnog nerva <sup>e</sup> , parestezija		Koma		Hipoestezija, paraliza, konvulzije <sup>f</sup> , paraliza više kranijalnih nerava <sup>g</sup> , gubitak čula, gubitak refleksa, neuralgija, bol u pljuvačnoj žlezdi, lezije nerva, nistagmus, ataksija, poremećaj ravnoteže, teškoće u hodu, vrtoglavica, glavobolja, neuropatski bol, gubitak dubokih tetivnih refleksa, mlitava paraliza stopala, izolovane paralize pojedinih kranijalnih nerava <sup>g</sup>
<b>Poremećaji oka</b>					Prolazno slepilo, atrofija očnog nerva <sup>h</sup>
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>					Gubitak sluha <sup>i</sup> , vertigo
<b>Kardiološki poremećaji</b>					Infarkt miokarda <sup>j</sup> , oboljenje koronarnih arterija <sup>j</sup>
<b>Vaskularni poremećaji</b>					Hipotenzija, hipertenzija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Orofaringealni bol			Akutni respiratorni distress sindrom, bronhospazam, akutna dispnea, progresivna dispnea
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Konstipacija <sup>k</sup> , abdominalni bol, povraćanje, mučnina	Paralitički ileus <sup>l</sup> , dijareja			Intestinalna perforacija, nekroza gastrointestinalnog trakta, ulceracije u ustima, anoreksija
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>					Venookluzivana bolest jetre <sup>m</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Alopecija				Kožni osip <sup>b</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Mialgija, bol u kostima	Bol u vilici			Atrofija mišića, bol u ekstremitetima, bol u leđima, faringealni bol
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		Retencija urina <sup>n</sup>			Uratna nefropatija, poliurija, dizurija, atonija mokraćne bešike
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>					Groznica, reakcije na mestu primene injekcije

<b>Ispitivanja</b>	Smanjenje telesne mase				
--------------------	------------------------	--	--	--	--

- a. U slučaju da je trombocitopenija prisutna kada se terapija započinje, može se korigovati pre pojave remisije funkcije koštane srži.
- b. Prijavljeni kod pacijenata koji dobijaju vinkristin-sulfat kao deo kombinovanog terapijskog protokola.
- c. Manifestuje se povećanom urinarnom ekskrecijom natrijuma u prisustvu hiponatremije, oboljenjem bubrega ili nadbubrežnih žlezda, hipotenzijom i dehidracijom.
- d. Često ograničava doziranje.
- e. Manifestuje se kao viseće stopalo i otežan hod na petama.
- f. Konvulzija često sa hipertenzijom kod odraslih, kod dece konvulzija praćena komom.
- g. Naročito utiče na ekstrarokularne i laringealne mišiće.
- h. Sa slepilom.
- i. Privremeno ili trajno.
- j. Prijavljeni kod hemioterapijske kombinacije koje uključuju i vinkristin kada se daju pacijentima koji su prethodno primali radioterapiju medijastinuma.
- k. Konstipacija može imati oblik impakcije gornjeg dela kolona, tako da rektum na fizikalnom pregledu može da bude prazan.
- l. Paralitički ileus može da se pojavi, posebno kod mlađe dece. Ileus obično prolazi sa privremenim obustavljanjem terapije vinkristin-sulfatom i dodatnom simptomatskom terapijom.
- m. Posebno kod dece.
- n. Primenu drugih lekova, za koje se zna da mogu dovesti do retencije urina (posebno kod starijih osoba) treba prekinuti ukoliko je to moguće, posebno tokom prvih nekoliko dana po započinjanju terapije vinkristin-sulfatom.
- o. Kliničke posledice leukemije mogu da budu povišena telesna temperatura, infekcije i sepsa. Tokom terapije vinkristinom prijavljivane su i fatalne infekcije.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Neželjena dejstva posle primene vinkristina su dozno-zavisna. Kod dece mlađe od 13 godina, smrtni ishod je usledio posle primene leka u dozi koja je bila 10 puta veća od preporučene terapijske doze. Ozbiljni simptomi kod ove grupe pacijenata mogu se javiti posle primene leka u dozi od 3 do 4 mg/m<sup>2</sup>. Kod odraslih pacijenata mogu se očekivati ozbiljni simptomi predoziranja nakon primene leka u pojedinačnoj dozi od 3 mg/m<sup>2</sup> ili većoj. Zbog toga, posle primene leka u dozi većoj od preporučene, može se očekivati pojava neželjenih reakcija pojačanog intenziteta.

Supportivna terapija treba da uključi sledeće:

- a) prevencija neželjenih reakcija koje potiču od sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (što može uključiti smanjenje unosa tečnosti, u obzir dolazi i primena diuretika koji deluju na nivou Henleove petlje i distalnih tubula);
- b) primena antikonvulziva;
- c) korišćenje klistira ili purgativa za sprečavanje pojave ileusa (u nekim slučajevima može biti potrebna dekompresija gastrointestinalnog trakta);
- d) praćenje funkcije kardiovaskularnog sistema;
- e) dnevno određivanje broja krvnih elemenata kao pokazatelja eventualne potrebe za transfuzijom.

Uočeno je da primena folinske kiseline ima zaštitni efekat kod miševa koji su dobili letalnu dozu vinkristina. Izveštaji pojedinačnih slučajeva ukazuju da primena folinske kiseline može biti korisna u slučajevima predoziranja kod ljudi. Preporučuje se intravenska primena 100 mg folinske kiseline na svaka 3 sata tokom 24 sata, a potom na svakih 6 sati u periodu od najmanje 48 sati. Teoretski, koncentracije vinkristina u tkivima, izračunate na osnovu farmakokinetičkih podataka, ostaju značajno povišene tokom najmanje 72 sata. Terapija folinskom kiselinom ne smanjuje potrebu za primenom gore navedenih suportivnih mera.

Veći deo intravenski primenjenog vinkristina se izluči putem žuči nakon brzog vezivanja za tkiva. Kako se samo veoma mala količina leka pojavljuje u dijalizatu, smatra se da hemodijaliza nije od pomoći u slučaju predoziranja.

Povećano izlučivanje fecesom, parenteralno primenjenog vinkristina, uočeno je kod pasa koji su prethodno dobili holestiramin. Nema objavljenih podataka o primeni holestiramina kao antidota kod ljudi.

Nema objavljenih kliničkih podataka o posledicama oralne primene vinkristina. U slučaju akcidentne oralne primene vinkristina, želudac treba isprazniti, i oralno primeniti aktivni ugalj i purgativ.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi, alkaloidi vinke i analozi

**ATC šifra:** L01CA02

Vinkristin je antineoplastični lek sa širokom antitumorskom aktivnošću kod ljudi. Lek može delovati kao inhibitor mitoze, izazivajući prekid ćelijske deobe u metafazi. Lek ne utiče u značajnoj meri na funkciju koštane srži i zbog toga je pogodan za primenu u kombinovanoj hemioterapiji.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Vinkristin se slabo resorbuje nakon oralne primene. Klirens leka nakon brze intravenske injekcije pokazuje trifazni model: veoma brz pad (alfa faza), uzan srednji deo (beta faza) i mnogo duži terminalni deo (gama faza). Terminalno poluvreme eliminacije varira od 15 do 155 h.

Zbog toga, primena leka mnogo češće nego jednom nedeljno verovatno nije neophodna.

Vinkristin se primarno izlučuje putem žuči.

Kod pacijenata sa poremećenom hepatičkom ili bilijarnom funkcijom, dokazanom nalazom povišenih vrednosti alkalne fosfataze u serumu, značajno je produženo poluvreme eliminacije vinkristina.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

*In vivo* i *in vitro* laboratorijski testovi nisu jasno pokazali da je ovaj lek mutagen. Posle intraperitonealne primene kod pacova i miševa, nisu pronađeni dokazi da je lek karcinogen, iako je ispitivanje bilo ograničeno.

Kod nekoliko životinjskih vrsta, vinkristin je izazivao teratogene efekte, kao i smrt embriona, u dozama koje nisu toksične za gravidne životinje.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Manitol;  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);  
Sulfatna kiselina (za podešavanje pH vrednosti);  
Azot;  
Voda za injekcije.



## 6.2. Inkompatibilnost

Rastvor vinkristina nikada ne treba mešati sa drugim lekovima. Vinkristin ne treba razblaživati sa rastvorima koji snižavaju ili podižu pH izvan opsega od 3,5 do 5,5. Lek Vincristine Pfizer se može razblaživati samo u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida ili u 5% rastvoru glukoze.

## 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: dve (2) godine.

Rok upotrebe nakon razblaženja: rastvor treba upotrebiti odmah nakon razblaženja. Rastvor vinkristina za injekciju/infuziju ne sadrži konzervans niti bakteriostatski agens.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Bočice su namenjene samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni rastvor treba odbaciti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: bočica od polipropilena sa zatvaračem od halobutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim „flip-off” poklopcem.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 5 bočica od 1 mL uz koje je priloženo Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

### Uputstvo za bezbedno rukovanje antineoplastičnim lekovima:

- Sa citotoksičnim preparatima ne treba da rukuje osoblje u toku trudnoće.
- Samo dobro obučeno medicinsko osoblje može da vrši razblaženja leka. Pripremu treba obaviti u za to predviđenom prostoru. Radna površina treba da bude pokrivena upijajućom hartijom za jednokratnu upotrebu koja je sa donje strane obložena plastičnim slojem.
- Treba nositi odgovarajuće zaštitne rukavice, mantile i maske za jednokratnu upotrebu.
- Treba preduzeti mere predostrožnosti kako bi se izbegao kontakt leka sa očima. Ako ipak dođe do slučajne kontaminacije, moguća je pojava teške iritacije oka (u slučaju da je rastvor bio pod pritiskom moguć je i razvoj ulceracija rožnjače). Ako dođe do kontaminacije, oči treba odmah isprati sa obilnim količinama vode.
- Preporučuje se upotreba špriceva i setova sa *luer-lock* nastavcima. Preporučuje se takođe da se koriste igle većeg prečnika da bi se na najmanju meru sveo pritisak i eventualno stvaranje aerosola. Stvaranje aerosola se može smanjiti i korišćenjem igli sa ventilom.
- Ne treba dodavati dodatne količine rastvarača u bočicu pre nego što je doza aplikovana. Uvući rastvor vinkristin-sulfata u precizan špic, pažljivo odrediti dozu. Ne treba dodavati dodatne količine rastvarača u pokušaju da se špic kompletno isprazni.
- Odgovarajuća pažnja i predostrožnost je neophodna u postupku odlaganja materijala (špricevi, igle itd.) korišćenog tokom rekonstitucije citotoksičnog leka.

- Kada to uslovi pakovanja dozvoljavaju, lekovi koji se daju parenteralnim putem moraju biti vizuelno provereni pre primene kako bi se ustanovilo eventualno prisustvo nerastvorenih čestica ili promena boje rastvora.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Pfizer SRB d.o.o.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02481-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 24.07.1995.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.02.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2018.