

1. Bezeichnung des Arzneimittels

VINCRIStIN LIQUID, L
1 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Vincristinsulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Vincristinsulfat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat 1,3 mg, Propyl-4-hydroxybenzoat 0,2 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Klare farblose Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Vincristin wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet:

- Remissionseinleitung und Konsolidierung bei akuter lymphatischer Leukämie
- Hodgkin-Lymphome
- Non-Hodgkin-Lymphome
- metastasiertes Mamma-Karzinom (Palliativtherapie bei ansonsten therapieresistenten Fällen)
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Sarkome (osteogenes Sarkom; Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom)
- Wilms-Tumor
- Neuroblastome.

Monotherapie

- Therapierefraktäre idiopathische Thrombozytopenien (Morbus Werlhof).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

VINCRIStIN LIQUID, L soll nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Eine Überdosierung von VINCRIStIN LIQUID, L kann sehr ernste, eventuell tödliche Folgen haben. Daher ist die exakte Berechnung der zulässigen Dosis besonders gewissenhaft vorzunehmen.

Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Kombinationschemotherapieplan und dem Zustand des Patienten individuell anzupassen.

VINCRIStIN LIQUID, L wird in wöchentlichen Abständen streng intravenös injiziert.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Richtlinien:

Erwachsene:

1,4 mg Vincristin/m² Körperoberfläche i.v., 1 x wöchentlich.

Die maximale Gesamtdosis ist 2 mg/Woche.

Kinder mit einem Körpergewicht von bis zu 10 kg:

0,05 mg Vincristin/kg KG i.v., 1 x wöchentlich.

Hinweis: Die Dosierung bei Kleinkindern wird nach dem jeweiligen Körpergewicht (nicht nach Körperoberfläche) berechnet, da bei Kleinkindern das Verhältnis zwischen Körperoberfläche und Körpergewicht ungünstig ist und es nach einer Chemotherapie bei akuter Leukämie im Vergleich zu größeren Kindern zu stärkeren neurologischen und hepatologischen Nebenwirkungen kommen kann.

Kinder mit einem Körpergewicht von 10 kg und mehr:

2 mg Vincristin/m² Körperoberfläche i.v., 1 x wöchentlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit einem direkten Serumbilirubin über 3 mg/100 ml wird eine Reduktion der Vincristindosis um 50% empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

VINCRIStIN LIQUID, L darf nur intravenös angewendet werden.

Eine paravenöse Injektion ist sorgfältig zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Applikation von Vincristinsulfat ist die Injektion von 0,9%iger Natriumchloridlösung ratsam, um sich von der richtigen Lage der Kanüle zu überzeugen. Ein Durchspülen der Kanüle am Ende der Vincristinsulfat-Injektion kann lokalen Reizungen an der Injektionsstelle vorbeugen.

Die Injektion kann entweder direkt intravenös oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion erfolgen und sollte in einer Minute abgeschlossen sein.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der Indikation, des angewandten Kombinationschemotherapieplanes und des Zustandes des Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

VINCRIStIN LIQUID, L darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorbestehenden neuromuskulären Erkrankungen, speziell bei neuraler Muskelatrophie mit segmentaler Entmarkung (demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth-Syndroms)
- ausgeprägter Knochenmarkdepression
- bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung;
- bei Patienten, die eine Strahlentherapie unter Einbeziehung der Leber erhalten.
- VINCRIStIN LIQUID, L darf keinesfalls in die Rückenmarkflüssigkeit (intrathekal) gegeben werden, da diese Anwendungsart tödliche Folgen hat (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Versehentliche intrathekale Gabe

VINCRIStIN LIQUID, L **darf keinesfalls intrathekal gegeben werden.** Eine versehentliche intrathekale Gabe hat eine aufsteigende Lähmung zur Folge, die zum Tod führt.

Bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten konnte eine aufsteigende Lähmung mit Todesfolge verhindert werden. Es kam allerdings zu schwerwiegenden neurologischen Folgeerscheinungen und nur begrenzter späterer Rückbildung dieser.

Aufgrund der veröffentlichten Behandlung dieser überlebenden Fälle, sollte nach einer versehentlichen intrathekalen Gabe von Vincristin **sofort nach der Injektion** mit der folgenden Behandlung begonnen werden:

1. Entfernung von soviel Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor) wie ohne Risiko über einen lumbalen Zugang möglich ist.
2. Einbringen eines Epiduralkatheters in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und Liquorspülung mit Ringer-Laktat-Lösung. Gefrorenes Frischplasma sollte angefordert werden. Sobald es zur Verfügung steht, sollte die Ringer-Laktat-Lösung mit 25 ml Frischplasma pro Liter versetzt werden.
3. Einbringen eines intraventrikulären Drains oder Katheters durch einen Neurochirurgen und Fortsetzung der Spülung der Zerebrospinalflüssigkeit, wobei Flüssigkeit durch den lumbalen Zugang entfernt wird, der mit einem geschlossenen Drainage-System verbunden ist. Ringer-Laktat-Lösung wird kontinuierlich 150 ml/Stunde bzw. 75 ml/Stunde infundiert, nachdem Frischplasma hinzugefügt wurde.

Die Geschwindigkeit der Infusion sollte so angepasst werden, dass die Protein-Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit 150 mg/dl beträgt.

Zusätzlich wurden folgende Maßnahmen angewandt, die möglicherweise aber nicht essenziell sind:

- 100 mg Folinsäure als intravenöse Bolus-Injektion, gefolgt von einer 24stündigen Infusion von 25 mg Folinsäure/Stunde, anschließend 4 x 25 mg Folinsäure i.v./Tag (alle 6 Stunden) für eine Woche.
- Intravenöse Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 Stunden, gefolgt von einer täglichen oralen Gabe von 3 x 500 mg Glutaminsäure für die Dauer von einem Monat.
- Intravenöse Infusion von 50 mg Pyridoxin alle 8 Stunden über 30 Minuten.

Welche Rolle diese Maßnahmen für die Reduktion der Neurotoxizität spielten, ist unklar.

Kontakt mit Haut oder Schleimhaut

Es ist darauf zu achten, dass VINCRIStIN LIQUID, L nicht mit den Augen in Berührung kommt. Dies kann zu einer schweren Reizung oder zu einem Hornhautgeschwür führen (vor allem, wenn das Arzneimittel mit Druck appliziert wurde). Wenn es zum Augenkontakt gekommen ist, müssen die Augen sofort mit sehr viel Wasser gespült werden. Bei anhaltender Augenreizung sollte der Patient einen Arzt oder einen Augenarzt aufsuchen.

Bei versehentlichem Hautkontakt muss man die Haut mit reichlich Wasser abspülen, anschließend mit einer milden Seife waschen und noch einmal gründlich spülen.

Paravasation

Paravasate müssen vermieden werden. Bei einer versehentlichen Paravasation können lokale Entzündungen bis hin zu schweren Nekrosen auftreten. Die Injektion muss sofort abgebrochen werden. Die lokale Injektion von Hyaluronidase 250 I.E./ml (die Lösung mit 1 ml subkutan umspritzen) und Anwendung von mäßiger Wärme an der betroffenen Stelle können das Abdiffundieren der Substanz fördern und zur Beschränkung der Beschwerden und einer möglichen Cellulitis auf ein Minimum beitragen.

Auf einer Station, auf der Vincristin verabreicht wird, muss das Notfallset der Klinik für Zytostatika-Paravasate verfügbar sein.

Myelotoxizität

Da eine Leukopenie auftreten kann, müssen sowohl der Arzt als auch der Patient auf eventuelle Infektionen achten. Bei Auftreten einer Leukopenie sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen; u.a. ist der Zeitpunkt der nächsten Verabreichung von VINCRISTIN LIQUID, L sorgsam abzuwägen. Vor Verabreichung jeder Dosis ist ein großes Blutbild anzufertigen.

Wegen der erhöhten Gefahr einer Leukopenie und einer Thrombozytopenie müssen Patienten, bei denen durch eine frühere Therapie oder die Krankheit selbst die Knochenmarkfunktion unterdrückt ist, engmaschiger kontrolliert werden.

Neurotoxizität

Besondere Aufmerksamkeit ist Patienten mit bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen zu widmen. Patienten, die Vincristin in Kombination mit anderen potenziell neurotoxischen Arzneimitteln erhalten, müssen sorgfältig beobachtet werden.

Der neurotoxische Effekt von VINCRISTIN LIQUID, L kann sich zu dem anderer neurotoxischer Wirkstoffe addieren oder aufgrund einer Bestrahlung des Rückenmarks oder einer neurologischen Erkrankung verstärkt sein. Ältere Patienten können für die neurotoxischen Effekte von VINCRISTIN LIQUID, L anfälliger sein.

Leberfunktionsstörungen

Eine Leberfunktionsstörung kann wegen der überwiegend in der Leber stattfindenden Metabolisierung von Vincristin zu einer erhöhten Kreislaufkonzentration von Vincristin und verlängerter Plasmaschwebzeit mit verstärkten Nebenwirkungen führen.

Vincristin sollte Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, nicht gegeben werden, wenn das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt.

Vor Therapiebeginn und während der Behandlung sowie vor jedem Behandlungskurs sollten die Leber- und Nierenfunktion, das Blutbild sowie die neurologischen Funktionen untersucht werden. Bei Zeichen von Knochenmarkdepression ist die nächste Dosis erst nach sorgfältiger Beurteilung des Krankheitsbildes zu applizieren. Ebenso ist beim Auftreten neurologischer Symptome zu verfahren, da sich bei Fortsetzung der Behandlung schwere Neuropathien entwickeln können.

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

Empfohlen werden Maßnahmen zur Vorbeugung von Verstopfung, z.B. eine entsprechende Ernährung und der Gebrauch von Laxanzien, insbesondere Lactulose.

Vincristin ist bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen mit Vorsicht anzuwenden.

Bei akuter Leukämie kann es während der Remissionsinduktion zu einer akuten Erhöhung der Serum-Harnsäurespiegel kommen; deshalb sollte der Serum-Harnsäurespiegel während der ersten 3–4 Behandlungswochen häufig gemessen werden oder geeignete Maßnahmen zur Vermeidung einer Harnsäure-Neuropathie ergriffen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da bei Tumorerkrankungen das Thromboserisiko erhöht ist, werden häufig Antikoagulantien eingesetzt. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Blutgerinnung während Krankheiten und eventuelle Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und antineoplastischen Chemotherapeutika erfordern eine häufigere INR (International Normalised Ratio)-Kontrolle, wenn der Patient mit oralen Gerinnungshemmern behandelt werden soll.

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

Vinca-Alkaloide werden über die Cytochrom-P450-3A4-Isoenzyme (CYP3A4) verstoffwechselt und sind Substrat für P-Glycoprotein. Aufgrund dessen ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Vincristin und CYP3A4- und P-Glycoproteininhibitoren, wie z.B. Ritonavir, Nelfinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Ciclosporin, Nifedipin und Nefazodon. Es wird angenommen, dass diese Hemmung die Metabolisierung von Vincristin verlangsamt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vincristinsulfat und Itraconazol kann es zu früher einsetzenden oder verstärkten neuromuskulären Erkrankungen kommen, wahrscheinlich bedingt durch die Blockade des Vincristinmetabolismus.

Zu beachten ist die mögliche Interaktion zwischen Vincristinsulfat und Calciumantagonisten, speziell Nifedipin, da es bei gleichzeitiger Gabe von Vincristinsulfat und Nifedipin zu einer Herabsetzung der Plasmaclearance von Vincristinsulfat mit der Gefahr erhöhter Toxizität kommen kann.

Phenytoin und Fosphenytoin

Durch Chemotherapie, die auch VINCRISTIN LIQUID, L beinhaltet, kann eine Krampfanfallsprophylaxe mit Phenytoin beeinträchtigt werden, da Vincristinsulfat zu einer Herabsetzung der Phenytoinkonzentration im Blut führt. Aus diesem Grund wird die Kombination nicht empfohlen. Wenn sie jedoch nicht zu vermeiden ist, sollte eine Dosisan-

passung aufgrund regelmäßiger Blutspiegelbestimmungen erfolgen.

Andere Zytostatika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vincristinsulfat und anderen Zytostatika muss mit einer Wirkungsverstärkung sowie mit verstärkten Nebenwirkungen gerechnet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Vincristinsulfat und anderen myelosuppressiven Wirkstoffen wie z.B. Doxorubicin (besonders zusammen mit Prednison) kann die suppressive Wirkung auf das Knochenmark verstärken (Knochenmarkdepression).

Asparaginase/Isoniazid und andere neurotoxische Arzneimittel

Bei einer Kombinationsbehandlung mit VINCRISTIN LIQUID, L und L-Asparaginase muss VINCRISTIN LIQUID, L 12 bis 24 Stunden vor der L-Asparaginase gegeben werden, da sonst eine Verminderung der hepatischen Clearance von Vincristinsulfat mit kumulativer Toxizität in der Leber auftreten kann.

Wegen der Neurotoxizität von VINCRISTIN LIQUID, L sollten andere potenziell neurotoxische Medikamente, wie z.B. Ciclosporin, nicht gleichzeitig gegeben werden.

Impfstoffe/abgetötete und lebende Viren

Wegen der immunsuppressiven Effekte von Chemotherapien, die auch Vincristin beinhalten, ist mit einem verminderten Ansprechen auf die jeweiligen Vakzine zu rechnen, und bei Lebendvakzinen besteht die Gefahr einer Impfschädigung. Der Zeitraum bis zum Auftreten einer adäquaten Immunantwort nach Chemotherapie kann – in Abhängigkeit unter anderem von der Art der Chemotherapie und der malignen Grunderkrankung – 3 Monate bis 1 Jahr betragen.

Digoxin

VINCRISTIN LIQUID, L enthaltende Therapie-schemata können den Digoxinplasmaspiegel senken und die renale Exkretion beeinträchtigen. Eventuell ist eine Dosisanpassung nötig.

Mitomycin C

Eine Kombinationsbehandlung mit VINCRISTIN LIQUID, L und Mitomycin ist wegen der Gefahr eines ausgeprägten Bronchospasmus und akuter Atemnot zu unterlassen.

Strahlentherapie

Bestrahlung kann die periphere Neurotoxizität von Vincristinsulfat erhöhen.

Ciclosporin, Tacrolimus

Extreme Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation ist möglich.

Andere

Bei gleichzeitiger Gabe von Vincristin und Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF, GM-CSF) wurde über häufigeres Auftreten einer atypischen Neuropathie mit stechenden oder brennenden Schmerzen in den Füßen berichtet.

Bei Patienten mit Wilms-Tumor wurde bei Kombination von Vincristin und Dactinomycin über eine schwere Lebertoxizität berichtet.

In der Kombination mit Bleomycin kann Vincristin dosisabhängig ein Raynaud-Syndrom verursachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Vincristinsulfat kann erbgutschädigend und fruchtschädigend wirken.

Männern, die mit VINCRISTIN LIQUID, L behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität nach einer Therapie mit VINCRISTIN LIQUID, L über die Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

VINCRISTIN LIQUID, L sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Frauen dürfen während einer Behandlung mit VINCRISTIN LIQUID, L und bis zu 6 Monate danach nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden.

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

VINCRISTIN LIQUID, L kann durch Nebenwirkungen am Nervensystem und im Magen-Darm-Bereich zu einer Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind die unter der Behandlung mit VINCRISTIN LIQUID, L auftretenden Nebenwirkungen häufig dosisabhängig und in der Regel reversibel. Die wichtigsten toxischen Wirkungen hängen mit dem Zentralnervensystem zusammen, die häufigsten Nebenwirkungen sind Neurotoxizität und Alopezie, die am meisten beeinträchtigenden Nebenwirkungen sind neuromuskulären Ursprungs.

Bei Leberinsuffizienz können die Nebenwirkungen infolge verlangsamter Metabolisierung und verzögerter biliärer Ausscheidung verstärkt auftreten.

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Therapiebedingte sekundäre Tumorerkrankungen.

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Vincristin und anderen zytotoxischen Arznei-

mitteln mit bekannter Karzinogenität erhielten, entwickelten sekundäre Malignome.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Temporäre Thrombozytose.

Gelegentlich: Schwere Knochenmarkdepression, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Akutes Auftreten von Atemnot und Bronchospasmen, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können. Diese Symptome wurden nach Gabe von Vinca-Alkaloiden (wie z.B. Vincristin) beobachtet, besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von Mitomycin. Die Reaktion kann wenige Minuten bis Stunden nach Gabe eines Vinca-Alkaloids oder bis zu 2 Wochen nach einer Mitomycin-Gabe eintreten.

Selten: Allergische Reaktionen, z.B. Anaphylaxie, Hautausschlag und Ödem, die möglicherweise mit der Vincristin-Therapie zusammenhängen, wurden bei Patienten beobachtet, die Vincristin als Teil einer Mehrfachchemotherapie erhielten.

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Toxizität ist die wichtigste Nebenwirkung von Vincristin. Die Neurotoxizität ist dosis- und altersabhängig. Als Folge der Neurotoxizität kann es auch zu Obstipation und Ileus kommen (siehe „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“).

Häufig: Die häufigste neurotoxische Nebenwirkung ist periphere Neuropathie (sensorisch-motorisch gemischt), die bei fast allen Patienten auftritt. Oft entwickeln sich neuromuskuläre Nebenwirkungen in einer bestimmten Abfolge. Zu Beginn treten nur sensorische Störungen und Parästhesien auf. Bei fortgesetzter Behandlung kann es zu Nervenschmerzen (u.a. im Unterkiefer und in den Hoden) und darüber hinaus zu motorischen Problemen kommen. Über den Verlust tiefer Sehnenreflexe, Fallfuß, Muskelschwäche, Ataxie und Paralyse wurde im weiteren Verlauf der Therapie berichtet. Es können Hirnnerven betroffen sein, u.a. mit isolierter Parese und/oder Paralyse von Muskeln, die von einem Kranialnerven gesteuert werden, ohne dass sich anderswo eine Muskelschwäche zeigt.

Hirnnervenlähmungen und Muskelschwäche im Larynx kann zu Heiserkeit und Stimmbandparese führen, auch zur potentiell lebensbedrohlichen bilateralen Stimmbandlähmung. Schwäche der äußeren Augenmuskulatur kann Ptose verursachen; es kann zu Optikus- und extraokularer Neuropathie kommen. Über vorübergehende Rindenblindheit wurde berichtet. Vincristin verursacht auch autonome Toxizität und Toxizität im zentralen Nervensystem, allerdings seltener als periphere Neuropathie. Doppelbilder und Optikusatrophy werden beobachtet.

Gelegentlich: Bei wenigen Patienten, die VINCRISTIN LIQUID, L erhielten, wurden Krämpfe, oft mit Hypertonie einhergehend, registriert. Bei Kindern wurde vereinzelt über Krampfanfälle mit anschließendem Koma berichtet. Vincristin verursacht autonome Toxizität und ZNS-Toxizität, allerdings seltener als periphere Neuropathie.

ZNS-Wirkungen sind z.B. Bewusstseinsveränderungen und psychische Veränderungen wie Depression, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen.

Nicht bekannt: Leukenzephalopathie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Taubheit.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt.

Erkrankungen der Koronargefäße und Herzinfarkt traten bei Patienten auf, die mit einer Kombinationschemotherapie mit Vincristin behandelt wurden und die zuvor eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten hatten.

Selten: Hypertonie und Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Schwere Bronchospasmen und Dyspnoe wurden unter Vinca-Alkaloiden beobachtet, die zum Teil in einer Kombination mit Mitomycin C angewendet wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen. Verstopfung kann Resultat einer Koprostase in oberen Darmabschnitten bei leerem Rektum sein. Dabei können kolikartige Bauchschmerzen auftreten.

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Anorexie, Diarrhoe, paralytischer Ileus. Paralytischer Ileus kann besonders bei jüngeren Kindern auftreten.

Selten: Entzündung der Mundschleimhaut, Darmnekrose und/oder -perforation.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Alopezie (reversibel nach Beendigung der Anwendung von Vincristin).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei älteren Patienten müssen Medikamente, die eine Harnretention verursachen können, in den ersten Tagen nach der Verabreichung von Vincristin vorübergehend abgesetzt werden.

Gelegentlich: Polyurie, Dysurie, Harnretention infolge Blasenatonie, Hyperurikämie, Harnsäurenephropathie.

Selten: SIADH-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion). Das Syndrom könnte mit der Neurotoxizität des Arzneimittels zusammenhängen, möglicherweise aufgrund einer direkten Hypothalamuswirkung. Bei diesen Patienten tritt Hyponatriämie mit erhöhter Natriumausscheidung im Harn auf – ohne erkennbare Funktionsstörung der Niere oder Nebenniere –, Hypotonie, Dehydratation, Azotämie oder Ödeme. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann die Hyponatriämie und den Natriumverlust über die Nieren abschwächen.

Sehr selten: Inkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Irreversible Unfruchtbarkeit nach Chemotherapie mit Vincristin tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf.

Häufig: Azoospermie beobachtete man bei Männern, die mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin und Prednison mit Cyclophosphamid oder Mechlorethamin und Procarbazin behandelt wurden. Gelegentlich: Amenorrhoe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reizung an der Einstichstelle.

Gelegentlich: Fieber, Venenentzündung, Schmerzen, Cellulitis und Nekrose. Diese Symptome können infolge Reizung der Gefäßwand oder Paravasation bei der Verabreichung entstehen.

Selten: Kopfschmerzen.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Die Nebenwirkungen von VINCRIPTIN LIQUID, L sind zumeist dosisabhängig, daher muss bei Überdosierung mit einem verstärkten Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden. Schwerwiegende Erscheinungen können bereits nach Dosen von 3 mg/m² Körperoberfläche auftreten. Bei Kindern unter 13 Jahren haben 10fache therapeutische Dosen zum Tod geführt.

Führende klinische Symptome bei Überdosierung von Vincristin sind Abdominalschmerzen, neurotoxische Erscheinungen mit Reflexausfällen, sensorische und motorische Störungen, Somnolenz, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, paralytischer Ileus.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Da ein spezifisches Antidot nicht bekannt ist, sind symptomatische therapeutische Maßnahmen notwendig.

Zu diesen Maßnahmen zählen:

1. Zur Verhütung von Nebenwirkungen, die von einer Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons herrühren, ge-

hört die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme.

2. Gabe eines Antikonvulsivums für mindestens eine Woche nach der Überdosierung.
3. Anwendung von Einläufen, um einem Ileus vorzubeugen.
4. Überwachung des Kreislaufsystems.
5. Eventuell tägliche Hämatokrit- bzw. Hämoglobinbestimmung, um den Transfusionsbedarf zu erkennen.

Da nur sehr geringe Mengen Vincristinsulfat im Dialysat erscheinen, ist der Nutzen einer Hämodialyse in Fällen von Überdosierung fraglich.

Nach einem Einzelbericht konnten Nebenwirkungen nach Vincristin-Überdosierung durch Plasmapherese abgeschwächt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analooga

ATC-Code: L01C A02.

Vincristin ist ein aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) extrahiertes Alkaloid mit anti-neoplastischer Wirkung.

Vincristin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zu deren Depolymerisation. Besonders davon betroffen ist das Tubulin, das wichtigste mikrotubuläre Protein eukaryonter Zellen. Die durch Depolymerisation bedingte tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindelbildung und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vincristin wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Vincristin praktisch nicht resorbiert. Nach intravenöser Gabe lassen sich bereits nach wenigen Minuten nur noch geringe Konzentrationen der verabreichten Vincristindosis im Plasma nachweisen. Über 90% der Substanz werden innerhalb von 15–30 Minuten nach der Injektion im Gewebe verteilt.

Nach intravenöser Applikation von Vincristin nimmt die Gesamtkonzentration im Plasma triphasisch ab. Die initiale, mittlere und terminale Halbwertszeit betragen 5 Minuten, 2,3 Stunden und 85 Stunden, wobei der Bereich für die terminale Halbwertszeit 19–155 Stunden umfasst.

In der Zerebrospinalflüssigkeit lassen sich nach intravenöser Gabe nur sehr geringe therapeutisch unwirksame Konzentrationen nachweisen.

44% von Vincristin werden an Plasmaproteine gebunden.

Die Elimination von Vincristin erfolgt überwiegend, das heißt zu ca. 80%, biliär. Bis zu 20% der Dosis werden unverändert bzw. in Form von Metaboliten innerhalb von 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

LD₅₀ in mg/kg KG

Tierart	Applikationsform	
	i.p.	i.v.
Maus	4,7–5,2	2,1–3,0
Ratte	1,2	1,0–1,3

Vergiftungszeichen bei Mäusen waren Muskelschwäche und Hinterhandlähmung, bei Ratten Diarrhoe, Anorexie, lokomotorische Inaktivität, Diurese, Gewichtsverlust und Dyspnoe.

Eine einmalige intravenöse Dosis von 1 mg/kg KG wurde von Affen im wesentlichen symptomlos vertragen. Acht Tage nach i.v. Injektion von 2 mg/kg KG traten Leukopenie und Thrombozytopenie auf. Ein männlicher Affe starb 30 Stunden nach i.v. Gabe von 4 mg/kg KG. Der histopathologische Befund ergab schwere zytotoxische Effekte auf die granulozytären und erythrozytären Zellreihen des Knochenmarks.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Zu den charakteristischen Stoffeigenschaften von Vincristin zählt ein hemmender Effekt auf die Mikrotubulusbildung der mitotischen Spindel und dadurch ein Verbleiben sich teilender Zellen in der Metaphase.

Nach chronischer Verabreichung von Vincristin stehen bei Primaten, Hühnern und Katzen neurotoxische Effekte im Vordergrund; beim Hund überwiegend Darmschädigungen und Knochenmarkdepression.

Daneben kam es beim Hund nach 0,08 mg/kg KG i.v. pro Woche zur Reifestörung der Spermatozyten; bei Affen wurden nach 0,08 bis 0,32 mg/kg KG i.v./Woche dosisabhängige Leukopenie, Anämie und Retikulozytose festgestellt.

Bei Ratten (Harlan-Wistar) betrug der NOEL 0,1 mg/kg. Nach höheren Dosen kam es zu vorübergehender Leukozytopenie und zu Thymusatrophien. Neurotoxische Effekte traten selbst bei letalen Dosen nicht auf und wurden auch bei anderen Nagern (Maus, Meerschweinchen) nicht beobachtet.

c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Vincristinsulfat wirkt in Modellsystemen in vitro und in vivo mutagen. Aufgrund der Störung der Spindelfunktion während der Zellteilung werden Fehlverteilungen von Chromosomen induziert (Aneuploidien). Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch beim Menschen auftreten.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen (i.p.), die jedoch unzureichend dokumentiert sind, gaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Vincristin.

Beim Menschen ist intensive Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko von myelodysplastischen Syndromen/akuten myeloiden Leukämien assoziiert. Angesichts der Kombinationstherapie mit ionisierenden Strahlen und anderen (z.T. im Tierversuch karzinogenen) Zytostatika ist ein kanzerogenes Potenzial von Vincristin nicht zu belegen.

d) Reproduktionstoxizität

Im Tierversuch (Maus, Hamster, Rhesus-Affe) sind bei Verabreichung von Vincristin während der Organogenese embryonale und teratogene Wirkungen aufgetreten. Beim Menschen liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Es sind ca. 20 Fälle einer Vincristin-Exposition (in Kombination mit anderen Antineoplastika) beschrieben. Nur bei 6 Fällen erfolgte eine Exposition im ersten Trimester, davon wies ein Kind Fehlbildungen der Nieren auf. Bei Exposition in der Fetalperiode ist ein Fall von Panzytopenie beschrieben.

Es ist nicht bekannt, ob Vincristin in die Muttermilch übergeht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99%,
Mannitol (Ph.Eur.)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
Natriumacetat-Trihydrat
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

VINCRISTIN LIQUID, L sollte nicht mit Lösungen verdünnt werden, die den pH-Wert über den Bereich von 3,5 bis 5 hinaus erhöhen bzw. erniedrigen und nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Angebrochene Durchstechflaschen können bis zu 14 Tage lang verwendet werden, wenn sie bei Temperaturen zwischen +2 °C und +8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C–+8 °C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit Butyl-Gummistopfen

1 Durchstechflasche mit 1 mg Vincristinsulfat in 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Vincristin muss Schutzkleidung getragen werden.

Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden (Handschuhe tragen!). Wenn Vincristin mit der Haut, Schleimhaut oder den Augen in Berührung kommt, muss sofort gründlich mit Wasser gespült werden. Zur Reinigung der Haut kann Seife verwendet werden.

Die Empfehlungen „Sichere Handhabung von Zytostatika“ des Merkblattes M620 der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sollten beachtet werden.

Nicht verwendetes VINCRISTIN LIQUID, L und alle Materialien, die mit VINCRISTIN LIQUID, L in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

Die bei einer Behandlung von Vincristin-Lösung mit Schwefelsäure und Kaliumpermanganat entstehenden Rückstände waren in vitro nicht mehr mutagen.

Vor der Anwendung sollte die Lösung daraufhin überprüft werden, dass sie frei von Partikeln ist und keine Verfärbung aufweist.

VINCRISTIN LIQUID, L darf nur mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

3266.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

09. Mai 1983/21. Januar 2005

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin