

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vincristina Teva Italia 1 mg/ml soluzione iniettabile

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 1 mg di vincristina solfato

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 2 mg di vincristina solfato

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 5 mg di vincristina solfato

1 ml di soluzione contiene 1 mg di vincristina solfato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore o di colore giallo pallido, priva di particelle ad eccezione delle bollicine di gas.

Il pH è 3,5-5,5 e l'osmolalità è approssimativamente di 600 mOsm/l.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Vincristina Teva Italia 1 mg/ml soluzione iniettabile è utilizzata sia da sola sia in combinazione con altri farmaci oncolitici per il trattamento di:

1. leucemia linfocitica acuta
2. linfomi maligni, inclusi i linfomi Hodgkin e non Hodgkin
3. mieloma multiplo
4. tumori solidi, inclusi il carcinoma mammario (metastatico) e il carcinoma a piccole cellule del polmone
5. sarcoma di Ewing, rhabdomyosarcoma embrionale, tumori neuroectodermici primitivi (come medulloblastoma e neuroblastoma), tumore di Wilms e retinoblastoma
6. porpora trombocitopenica idiopatica. I pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria alla splenectomia e alla terapia a breve termine con steroidi di tipo corticosurrenale possono rispondere alla vincristina, ma il farmaco è sconsigliato come terapia di prima linea per tale disturbo. Le dosi settimanali consigliate di vincristina, somministrate per 3-4 settimane, hanno indotto remissioni permanenti in alcuni pazienti. Se il paziente non risponde dopo 3-6 dosi, è improbabile che si ottengano risultati con ulteriori dosi.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**LA VINCRISTINA SOLFATO DEVE ESSERE SOMMINISTRATA ESCLUSIVAMENTE PER VIA ENDOVENOSA. DETERMINA ESITI FATALI SE SOMMINISTRATA MEDIANTE ALTRE VIE.**

Vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

#### Posologia

Occorre prestare la massima attenzione nel calcolare e nel somministrare la dose da iniettare, dato che un eventuale sovradosaggio può determinare effetti gravi e persino fatali. Quando viene utilizzata come monoterapia, la dose deve essere somministrata a intervalli di 1 settimana.

In caso di associazione con altri antineoplastici, la frequenza di somministrazione dipende dal protocollo.

La dose abituale per gli adulti è 1,4 mg/m<sup>2</sup> (massimo 2 mg) una volta alla settimana.

I bambini possono tollerare una dose maggiore: 1,5-2,0 mg/m<sup>2</sup> una volta alla settimana. Per i bambini di peso pari o inferiore a 10 kg, la dose iniziale abituale è 0,05 mg/kg una volta alla settimana.

### **Anziani**

La dose abituale per gli adulti è adeguata anche per gli anziani.

### **Compromissione epatica**

Nei pazienti con funzione epatica compromessa o con un valore di bilirubina sierica diretta superiore a 3 mg/100 ml, si consiglia una riduzione del 50% della dose di vincristina solfato. Dati il metabolismo epatico e l'escrezione biliare di vincristina, si consigliano dosi ridotte per i pazienti con ittero ostruttivo o altra compromissione a livello epatico. I pazienti con una patologia epatica sufficiente a ridurre l'escrezione biliare possono rilevare un aumento della gravità degli effetti indesiderati.

La vincristina solfato non deve essere somministrata in caso di neurotossicità grave, in particolare in presenza di paresi. Una volta scomparsi i sintomi dopo l'interruzione della somministrazione di vincristina solfato, è possibile riprendere il trattamento con il 50% della dose.

### Modo di somministrazione

La vincristina solfato deve essere somministrata esclusivamente sotto la stretta supervisione di medici esperti nel trattamento con prodotti citotossici.

La somministrazione intratecale di vincristina determina una neurotossicità letale. La vincristina solfato può essere somministrata per via endovenosa mediante infusione o come bolo endovenoso nell'arco di almeno 1 minuto attraverso un catetere di infusione continua.

Attenzione: è molto importante che l'ago sia posizionato in modo adeguato in vena prima di iniettare qualsiasi farmaco.

Si deve usare cautela al fine di evitare l'infiltrazione nei tessuti sottocutanei. Lo stravasamento durante la somministrazione endovenosa di vincristina solfato può determinare notevole irritazione (vedere il paragrafo 4.4). Al fine di prevenire l'irritazione vascolare, la vena deve essere accuratamente sciacquata dopo la somministrazione di vincristina solfato.

La dose di vincristina solfato deve essere calcolata e somministrata con estrema attenzione, in quanto un sovradosaggio può avere effetti gravi e persino letali.

*La dose non deve essere aumentata oltre la soglia in grado di determinare un beneficio terapeutico. In generale, le singole dosi non devono superare i 2 mg; la conta dei globuli bianchi deve essere eseguita prima e dopo la somministrazione di ciascuna dose*

## **4.3 Controindicazioni**

*La vincristina solfato è controindicata:*

- nei pazienti con ipersensibilità alla vincristina solfato o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- in pazienti con disturbi neuromuscolari (quali la forma demielinizzante della sindrome di Charcot-Marie-Tooth);
- nei pazienti con grave disfunzione epatica;
- nei pazienti affetti da stipsi e ileo incombente, specialmente nei bambini;
- nei pazienti sottoposti a radioterapia che coinvolge il fegato.

Si deve essere inoltre prestare molta attenzione ai disturbi elencati nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La vincristina solfato deve essere somministrata solo sotto la stretta supervisione di medici esperti nel trattamento con prodotti citotossici.

Le siringhe contenenti questo prodotto devono riportare la dicitura:

"VINCRISTINA ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO. FATALE SE SOMMINISTRATA PER ALTRE VIE".

Dopo una somministrazione intratecale accidentale, è necessario un immediato intervento neurochirurgico al fine di impedire una paralisi ascendente potenzialmente fatale. In un numero molto esiguo di pazienti è stato possibile evitare tale paralisi potenzialmente fatale e il conseguente decesso, ma si sono avuti postumi neurologici devastanti, con un margine molto limitato di recupero.

Sulla base delle pubblicazioni relative alla gestione di tali casi di sopravvivenza, se viene somministrata accidentalmente vincristina per via intratecale si deve avviare la seguente terapia **immediatamente dopo l'iniezione:**

1. Rimozione della maggior quantità possibile di liquido cerebrospinale nei limiti di sicurezza attraverso un accesso lombare.
2. Inserimento di un catetere epidurale nello spazio subaracnoideo attraverso lo spazio intervertebrale al di sopra dell'accesso lombare iniziale e irrigazione del liquido cerebrospinale con soluzione di Ringer lattato. Deve essere richiesto plasma fresco congelato e, se disponibile, ne vanno aggiunti 25 ml a ciascun litro di soluzione di Ringer lattato.
3. Inserimento di un drenaggio o di un catetere intraventricolare da parte di un neurochirurgo e prosecuzione dell'irrigazione del liquido cerebrospinale con rimozione del liquido attraverso l'accesso lombare connesso a un sistema di drenaggio chiuso. La soluzione di Ringer lattato deve essere somministrata mediante infusione continua a una velocità di 150 ml/h; se si aggiunge plasma fresco congelato secondo le istruzioni fornite sopra, si deve adottare una velocità di 75 ml/h.

La velocità di infusione deve essere adeguata allo scopo di mantenere un livello di proteine nel liquido spinale pari a 150 mg/dl.

Sono state utilizzate anche le seguenti misure, ma possono non essere essenziali:

È stato somministrato acido folinico per via endovenosa, in un bolo da 100 mg e quindi infuso per 24 ore alla velocità di 25 mg/h; successivamente dosi in bolo da 25 mg a intervalli di 6 ore per 1 settimana. Somministrazione endovenosa di acido glutammico nella misura di 10 g in 24 ore, seguita da 500 mg tre volte al giorno per via orale per un periodo di 1 mese. È stata somministrata piridossina in una dose di 50 mg a intervalli di 8 ore, mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti. Il loro ruolo nella riduzione della neurotossicità non è chiaro.

Si deve prestare attenzione per evitare il contatto della vincristina solfato con gli occhi. Esso può causare grave irritazione o la formazione di ulcere alla cornea (in particolare se il medicinale viene somministrato sotto pressione). In caso di contatto con gli occhi, sciacquarli immediatamente con abbondante quantità di acqua. I pazienti devono consultare un medico o un oftalmologo se l'irritazione agli occhi persiste.

In caso di contatto accidentale con la cute, lavare abbondantemente con acqua, quindi con un sapone delicato e sciacquare accuratamente.

Deve essere evitato lo stravasamento. Se si verifica uno stravasamento, si deve interrompere immediatamente l'iniezione e si deve iniettare l'eventuale dose rimasta in un'altra vena. L'iniezione locale di ialuronidasi 250 UI/ml (1 ml per via sottocutanea intorno alla lesione) e

l'applicazione moderata di calore nel sito in cui si è verificato lo stravasamento possono contribuire a disperdere il farmaco e a ridurre al minimo il disagio e la possibile cellulite. Il reparto presso il quale viene somministrata vincristina solfato deve disporre del kit per lo stravasamento degli agenti citostatici.

Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti affetti da preesistenti disturbi neurologici o della funzione epatica. È necessario tenere il paziente sotto stretto monitoraggio in caso di somministrazione combinata di vincristina e farmaci con potenziale neurotossicità.

Una disfunzione epatica può aumentare le concentrazioni circolanti e l'emivita plasmatica della vincristina, con un aumento dei suoi effetti avversi.

L'effetto neurotossico della vincristina solfato può essere additivo con altri agenti neurotossici o può essere potenziato dall'irradiazione del midollo spinale o da una patologia neurologica. I pazienti anziani possono essere più predisposti all'effetto neurotossico della vincristina solfato.

I pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia a base di vincristina in associazione con farmaci antineoplastici dotati di un noto potenziale carcinogeno hanno sviluppato tumori maligni secondari. Il ruolo della vincristina nello sviluppo di tali tumori non è stato stabilito.

Si raccomandano misure profilattiche per la prevenzione della stipsi, quali la modifica della dieta e l'uso di lassativi, in particolare il lattulosio.

Vincristina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatie ischemiche.

Dal momento che può verificarsi leucopenia, sia il medico che il paziente devono essere preparati alla comparsa di un'infezione. Se si verifica leucopenia, si devono prendere adeguate misure fra cui una particolare attenzione al momento in cui somministrare la dose successiva di vincristina solfato. Prima della somministrazione di ciascuna dose si deve effettuare un esame completo della conta ematica.

A causa di un aumentato rischio di leucopenia e trombocitopenia, è necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti nei quali una terapia precedente o la patologia stessa hanno determinato la soppressione della funzione del midollo osseo.

Durante la remissione-induzione della leucemia acuta, può verificarsi un innalzamento acuto del livello sierico di acido urico, pertanto durante le prime 3-4 settimane di trattamento si devono verificare spesso i livelli sierici di acido urico o prendere misure adeguate per prevenire una neuropatia da acido urico.

I pazienti di sesso sia maschile che femminile devono adottare misure contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi all'interruzione della terapia (vedere anche il paragrafo 4.6).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### *Interazioni comuni a tutti i citotossici*

A causa dell'aumento del rischio di trombosi in caso di patologie tumorali, è frequente il ricorso a terapie anticoagulanti. L'elevata variabilità intraindividuale della coagulabilità durante la patologia e la possibile interazione fra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antineoplastica richiedono, se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti per via orale, di aumentare la frequenza di monitoraggio dell'INR (rapporto normalizzato internazionale).

##### *Inibitori degli isoenzimi del citocromo P450 e della glicoproteina P*

Gli alcaloidi della Vinca sono metabolizzati dall'isoenzima (CYP3A4) del citocromo P450 3A4 e costituiscono un substrato per la glicoproteina P. Pertanto, può verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica di vincristina quando gli inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P, come ad esempio ritonavir, nelfinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, ciclosporina, nifedipina e nefazodone, vengono somministrati in concomitanza. La somministrazione

concomitante di itraconazolo e vincristina è stata associata alla comparsa prematura e/o a una maggiore gravità degli effetti indesiderati neuromuscolari probabilmente correlati all'inibizione del metabolismo della vincristina.

#### *Fenitoina e fosfenitoina*

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di fenitoina e di associazioni per la chemioterapia antineoplastica contenenti anche vincristina riducono i livelli ematici di fenitoina e aumentano l'effetto proconvulsivante. Tale associazione non è raccomandata. Se non può essere evitata, la regolazione delle dosi deve basarsi sulle determinazioni dei livelli ematici.

#### *Altri citostatici*

Possono verificarsi interazioni farmacodinamiche con altri citostatici: potenziamento dell'effetto terapeutico e tossico. L'uso concomitante di vincristina e altri medicinali mielosoppressivi quali doxorubicina (in particolare in associazione con prednisone) può potenziare gli effetti depressivi sul midollo osseo.

#### *Asparaginasi / isoniazide e altri medicinali neurotossici*

Quando si somministrano medicinali neurotossici (quali isoniazide e L-asparaginasi e ciclosporina A) a pazienti trattati con vincristina, si deve tenere in considerazione la possibilità che si verifichi una neuropatia periferica grave e prolungata. In questi pazienti, i medicinali con effetti neurotossici noti devono essere somministrati con cautela sotto monitoraggio neurologico continuo.

#### *Vaccini/virus inattivati*

Dato che il sistema immunitario può essere soppresso a causa del trattamento con vincristina, la formazione di anticorpi in reazione al vaccino può essere ridotta. L'intervallo tra l'interruzione dell'uso dei farmaci che determinano immunosoppressione e il ripristino della capacità dell'organismo di reagire al vaccino dipende dall'intensità e dal tipo degli immunosoppressori, dalla patologia sottostante e da altri fattori; le stime variano da 3 mesi a 1 anno.

#### *Vaccini/virus vivi*

Dato che il sistema immunitario può essere soppresso a causa del trattamento con vincristina, la somministrazione concomitante di un vaccino a virus vivo può aumentare la replicazione e gli effetti indesiderati del virus contenuto nel vaccino e/o ridurre la formazione di anticorpi da parte del corpo come reazione al vaccino; questi pazienti devono essere immunizzati con la massima cautela solo dopo una attenta valutazione dello stato ematologico del paziente e solo in seguito a un parere positivo da parte del medico curante. L'intervallo tra l'interruzione dell'uso dei farmaci che determinano immunosoppressione e il ripristino della capacità dell'organismo di reagire al vaccino dipende dall'intensità e dal tipo di immunosoppressori, dalla patologia sottostante e da altri fattori; le stime variano da 3 mesi a 1 anno. I pazienti con leucemia in remissione non devono ricevere vaccini con virus vivi prima che siano trascorsi almeno 3 mesi dall'ultimo trattamento chemioterapico.

#### *Digossina*

L'assorbimento della digossina può essere ridotto nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Pertanto, in alcuni pazienti l'effetto terapeutico della digossina può risultare ridotto. Si consiglia quindi cautela nella somministrazione di queste associazioni. Può essere necessario aggiustare la dose di digossina.

#### *Mitomicina C*

Possono verificarsi reazioni polmonari acute.

#### *Radioterapia*

La radioterapia può potenziare la neurotossicità periferica della vincristina.

*Ciclosporina, tacrolimus*

Può verificarsi una immunosoppressione eccessiva con rischio di linfoproliferazione.

*Altro*

Durante la somministrazione concomitante di vincristina e fattori stimolanti la formazione di colonie (G-CSF, GM-CSF) sono state segnalate con maggiore frequenza neuropatie atipiche con sensazione di puntura o bruciore nelle estremità distali.

Nei pazienti affetti dal tumore di Wilms, è stata riferita una grave tossicità epatica in caso di associazione di vincristina e dactinomicina.

In associazione con la bleomicina, la vincristina può provocare la sindrome di Raynaud in modo dose-dipendente.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

*Gravidanza*

Esistono dati molto limitati relativamente all'uso di vincristina in pazienti in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato teratogenicità e altra tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi su animali e degli studi di farmacodinamica sul principio attivo, si deve evitare la somministrazione di vincristina durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre. Se si instaura una gravidanza durante il trattamento con vincristina, la paziente va informata circa i possibili pericoli per il feto.

I pazienti di sesso sia maschile che femminile devono adottare misure contraccettive durante il trattamento e nei 6 mesi successivi all'interruzione della terapia (vedere anche il paragrafo 4.4).

Se durante la terapia si instaura una gravidanza, la paziente deve essere informata dei rischi per il feto e deve essere attentamente monitorata.

La vincristina può avere effetti genotossici. Pertanto, se si verifica una gravidanza durante la terapia con vincristina, la possibilità di una consulenza genetica va presa in considerazione e va consigliata alle pazienti che desiderino avere figli dopo la terapia.

*Allattamento*

Non è noto se la vincristina sia escreta nel latte materno. L'allattamento va dunque interrotto durante la terapia con vincristina solfato.

*Fertilità*

La terapia con vincristina può provocare infertilità irreversibile. La reversibilità di questi effetti antifertilità dipende dall'età del paziente e dalla dose somministrata. *È stata comunemente osservata azoospermia negli uomini trattati con una associazione chemioterapica di vincristina e prednisone con ciclofosfamide o mecloretamina e procarbazina. Con una frequenza inferiore è stata rilevata amenorrea nelle donne trattate con una chemioterapia contenente vincristina.*

I pazienti vanno consultati in merito a un eventuale desiderio di avere figli in futuro. Ai pazienti di sesso maschile va prospettata l'opzione della conservazione del liquido seminale presso una banca del seme.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non vi sono dati noti relativi agli effetti di questo medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa degli effetti indesiderati (di tipo neurologico) si deve tenere presente la possibilità che questo prodotto possa influenzare la capacità di guidare.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti tossici più importanti della vincristina sono stati associati al sistema nervoso centrale. In generale, gli effetti indesiderati sono reversibili e dose-dipendenti. Gli effetti indesiderati più frequenti sono neurotossicità e alopecia, mentre quelli più fastidiosi sono quelli di origine neuromuscolare.

#### ***Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)***

Tumori secondari associati alla terapia.

I pazienti trattati con vincristina in associazione ad altri prodotti citotossici dotati di noti effetti carcinogeni hanno sviluppato tumori maligni secondari.

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )*

Trombocitosi temporanea.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )*

Grave depressione del midollo osseo, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )*

Episodi acuti di respiro affannoso e broncospasmi da gravi a potenzialmente letali. Questi sintomi sono stati osservati in seguito alla somministrazione di alcaloidi della Vinca (come la vincristina), in particolare quando somministrati in concomitanza con mitomicina. La reazione può verificarsi pochi minuti oppure ore dopo la somministrazione di un alcaloide della Vinca, o fino a 2 settimane dopo una dose di mitomicina.

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ )*

Nei pazienti trattati con vincristina nell'ambito di un regime chemioterapico con più principi attivi, sono state osservate reazioni allergiche quali anafilassi, eruzione cutanea ed edema, probabilmente associati alla terapia con vincristina.

#### **Patologie del sistema nervoso**

La tossicità neurologica è l'effetto indesiderato più importante della vincristina. La tossicità neurologica è correlata alla dose e all'età. Come conseguenza della neurotossicità, possono verificarsi anche stipsi e ileo (vedere "Patologie gastrointestinali").

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )*

L'effetto indesiderato neurotossico più frequente è la neuropatia periferica (mista sensomotoria), che si manifesta in quasi tutti i pazienti. Spesso gli effetti indesiderati neuromuscolari si manifestano in un ordine specifico. Inizialmente compaiono solo disturbi sensoriali e parestesie. Con la continuazione della terapia possono verificarsi dolore ai nervi (fra gli altri alla mandibola e ai testicoli) e ulteriori difficoltà motorie. Proseguendo ulteriormente con la terapia sono stati riferiti perdita dei riflessi tendinei profondi, piede cadente, debolezza muscolare, atassia e paralisi. Può verificarsi un coinvolgimento del nervo cranico, inclusa paresi isolata e/o paralisi di muscoli comandati dai nervi cranici, senza che si manifesti debolezza muscolare in altre regioni.

Paralisi del nervo cranico e debolezza muscolare della laringe possono causare raucedine e paresi delle corde vocali, inclusa una paresi bilaterale delle corde vocali potenzialmente letale. La debolezza muscolare dei muscoli oculari esterni può causare ptosi, nonché neuropatia ottica ed extraoculare. È stata segnalata cecità corticale transitoria. La vincristina provoca anche tossicità vegetativa e tossicità del sistema nervoso centrale, sebbene meno frequentemente rispetto alla neuropatia periferica. Sono state osservate visione doppia e atrofia ottica.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*

In un numero esiguo di pazienti trattati con vincristina solfato sono state segnalate convulsioni, spesso associate a ipertensione. Nei bambini sono stati segnalati alcuni casi di convulsioni seguite da coma. La vincristina causa tossicità vegetativa e tossicità del sistema nervoso centrale, sebbene questo avvenga meno frequentemente rispetto alla neuropatia periferica. Effetti sul sistema nervoso centrale, quali stato di coscienza alterato e alterazioni mentali come depressione, agitazione, insonnia, stato confusionale, psicosi e allucinazioni.

*Non nota*

Leucoencefalopatia.

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*

Sordità

### **Patologie cardiache**

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*

Coronaropatia, infarto del miocardio.

In pazienti trattati con associazioni chemioterapiche contenenti vincristina e precedentemente sottoposti a radioterapia del mediastino si sono manifestate patologie coronariche e infarto del miocardio.

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )*

Iperensione e ipotensione.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Con gli alcaloidi della Vinca, alcuni dei quali erano utilizzati in associazione con mitomicina C, sono stati segnalati grave broncospasmo e dispnea.

### **Patologie gastrointestinali**

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )*

Nausea, vomito, stipsi, dolore addominale. La stipsi può verificarsi in seguito a una occlusione della parte superiore dell'intestino, mentre il retto è vuoto. Possono verificarsi dolori addominali simili a coliche.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*

Appetito ridotto, perdita di peso, anoressia, diarrea, ileo paralitico. In particolare nei bambini piccoli è possibile che si manifesti ileo paralitico.

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )*

Infiammazione della membrana mucosa orale, necrosi e/o perforazione intestinale.

*Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

Pancreatite.

### **Patologie epatobiliari**

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )*

Malattia veno-occlusiva epatica, in particolare nei bambini.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Molto comune ( $\geq 1/10$ )*

Alopecia (è reversibile all'interruzione della somministrazione di vincristina).

### **Patologie renali e urinarie**

Nei pazienti anziani, la terapia con farmaci che provocano ritenzione urinaria va interrotta nei primi giorni successivi alla somministrazione di vincristina.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )*



Poliuria, disuria, ritenzione urinaria dovuta ad atonia vescicale, iperuricemia, nefropatia da acido urico.

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ )*

Sindrome SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico). La sindrome può essere collegata alla neurotossicità del medicinale, probabilmente a causa di un effetto diretto sull'ipotalamo. In questi pazienti si verifica iponatriemia, in combinazione con l'escrezione di sodio nell'urina, senza indicazione di disturbi renali o surrenali, ipotensione, disidratazione, azotemia o edema. L'iponatriemia e la perdita di sodio attraverso i reni possono migliorare con la limitazione dei liquidi.

*Molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

Incontinenza.

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

L'infertilità irreversibile dopo la chemioterapia contenente vincristina è più comune negli uomini che nelle donne.

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )*

È stata osservata azoospermia negli uomini trattati con una associazione chemioterapica di vincristina e prednisone con ciclofosfamide o mecloretamina e procarbazine.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )*

Amenorrea.

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )*

Irritazione nel sito di iniezione.

*Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ )*

Febbre, flebite, dolore, cellulite e necrosi. Questi sintomi possono verificarsi in seguito a irritazione della parete vascolare o a stravasamento durante la somministrazione.

*Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ )*

Cefalea.

### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio di vincristina provoca la comparsa degli effetti indesiderati descritti sopra, ma con una intensità maggiore. Nei bambini di età inferiore a 13 anni, il sovradosaggio ha avuto effetti letali in caso di somministrazione di una dose 10 volte superiore a quella consigliata. In questo gruppo di pazienti, possono verificarsi sintomi di grave entità con dosi pari a 3-4 mg/m<sup>2</sup>. Negli adulti possono verificarsi sintomi di grave entità in seguito alla somministrazione di dosi singole pari o superiori a 3 mg/m<sup>2</sup>. Non esiste alcun antidoto noto della vincristina solfato. Il trattamento è sintomatico e di sostegno. In caso di sovradosaggio, è necessario un attento monitoraggio del paziente. Devono essere prese in considerazione le seguenti misure:

- si devono tenere sotto stretto monitoraggio le concentrazioni sieriche degli elettroliti e l'equilibrio idrico; se si osservano segni di inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, occorre iniziare a limitare i liquidi.
- somministrazione di un agente anticonvulsivo per prevenire le convulsioni.
- monitoraggio del sistema cardiovascolare.
- monitoraggio del sangue, dopo il quale l'azione deve basarsi sulla depressione osservata del midollo osseo.
- utilizzo di enteroclistmi per prevenire l'ileo.
- è possibile usare il folinato. Uno schema proposto prevede 100 mg per via endovenosa ogni 3 ore per 24 ore, quindi ogni 6 ore per almeno 48 ore.

Dal momento che solo piccole quantità di medicinale finiscono in dialisi, l'emodialisi probabilmente non è efficace in caso di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici - alcaloidi della Vinca

Codice ATC: L01C A02

La vincristina solfato è un sale di vincristina, un alcaloide ottenuto dalla pianta pervinca *Vinca rosea L.*

Gli alcaloidi della Vinca sono classici “antimitotici” che si legano alla proteina microtubulare tubulina e bloccano le cellule durante la metafase, inibendo la polimerizzazione della tubulina e la successiva formazione di microtubuli, nonché inducendo la depolimerizzazione dei microtubuli esistenti.

Gli alcaloidi della Vinca possono spiegare il loro effetto su tale processo in svariati modi:

- legandosi a un sito specifico della tubulina e formando un complesso di aggregazione tubulina-alcaloide;
- legandosi a un sito della tubulina con elevata affinità, incorporato nei microtubuli, e inibendo ogni ulteriore incorporazione della tubulina nel microtubulo esistente;
- legandosi a un sito della tubulina con una scarsa affinità sulla parete del microtubulo che racchiude la separazione del protofilamento.

La vincristina può anche influenzare altri sistemi cellulari come la sintesi di RNA e DNA, l'AMP ciclico, la biosintesi dei lipidi e la ATPasi trasportatrice di  $Ca^{2+}$  calmodulina-dipendente.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### *Distribuzione*

In seguito a iniezione endovenosa, la vincristina viene rapidamente eliminata dal siero. Entro 15-30 minuti, più del 90% del farmaco è distribuito dal siero ai tessuti e ad altre componenti ematiche. Il volume di distribuzione è di  $8,4 \pm 3,2$  l/kg allo stato stazionario.

Venti minuti dopo la somministrazione endovenosa, più del 50% della vincristina si è legata a componenti ematiche, in particolare alle piastrine che contengono elevate concentrazioni di tubulina.

La penetrazione nel liquido cerebrospinale in seguito all'iniezione di un bolo endovenoso è molto limitata. Tuttavia, nonostante questa bassa penetrazione, la vincristina può causare effetti indesiderati al sistema nervoso centrale.

#### *Metabolismo*

La vincristina sembra essere ampiamente metabolizzata, probabilmente nel fegato dal sistema enzimatico microsomiale del citocromo P450, fra cui il CYP3A.

#### *Escrezione*

L'analisi dei particolari plasmatici indica che l'eliminazione dal plasma della vincristina dopo una somministrazione endovenosa rapida può essere descritta al meglio da un modello trifasico. L'emivita iniziale, media e terminale sono rispettivamente di 5 minuti, 2,3 ore e 85 ore (intervallo 19-155 ore).

La clearance plasmatica è lenta e pertanto è necessario un intervallo di almeno una settimana fra i trattamenti al fine di evitare tossicità cumulativa.

Il fegato è l'organo escretore più importante; circa l'80% della dose iniettata viene escreta nelle feci e il 10-20% nell'urina.

#### *Pazienti con disturbi della funzione epatica*

Nei pazienti con disturbi della funzione epatica, il metabolismo e (di riflesso) l'escrezione di vincristina sono probabilmente ridotti, determinando un maggior rischio di tossicità. Se necessario, si deve aggiustare la dose (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Bambini*

Nei bambini vi è una maggiore variazione inter- e intra-individuale dei parametri farmacocinetici come clearance, volume di distribuzione ed emivita di eliminazione. La clearance plasmatica nei bambini è generalmente maggiore rispetto agli adulti o ai neonati, ma non è certo che la clearance di vincristina sia ridotta con l'età durante l'infanzia.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici, la vincristina ha evidenziato effetti teratogeni. Inoltre, negli studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali, sono stati osservati eventi avversi sulla fertilità ed embriotossicità. Negli studi di tossicità cronica sono stati osservati eventi avversi come neurotossicità, inibizione della spermatogenesi, mielosoppressione e tossicità gastrointestinale. Nei test di genotossicità, la vincristina ha dimostrato di poter provocare deviazioni cromosomiche, aneuploidia e poliploidia. Non sono disponibili altri dati preclinici rilevanti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Acido solforico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

*Prima dell'apertura del flaconcino*

24 mesi

*Dopo la diluizione*

La stabilità chimico-fisica durante l'uso della soluzione preparata per iniezione o infusione è di 48 ore a 2-8°C e di 24 ore a 15-25°C se diluita entro un intervallo di concentrazione da 0,01 mg/ml a 0,1 mg/ml in sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione o in glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'impiego e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e in genere non dovrebbero superare 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (2-8°C).

Tenere il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro incolore di tipo I, con tappo in gomma bromobutilica, sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene, contenente 1 ml, 2 ml o 5 ml di soluzione.

Confezioni:

1 flaconcino contenente 1 ml di soluzione

1 flaconcino contenente 2 ml di soluzione

1 flaconcino contenente 5 ml di soluzione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### *Ispezione prima dell'utilizzo*

Si devono utilizzare solo soluzioni limpide, prive di particelle. Questo prodotto non deve essere usato se la confezione risulta alterata.

### *Manipolazione ed eliminazione*

Le soluzioni iniettabili dei farmaci citotossici devono essere preparate da personale specializzato e addestrato che ha dimestichezza con i farmaci utilizzati, e in condizioni che garantiscano protezione ambientale e in particolare la protezione del personale che maneggia i farmaci. La vincristina non deve essere maneggiata da personale in stato di gravidanza.

Si deve evitare qualsiasi contatto con il liquido. Le soluzioni devono essere preparate in un'area particolare in cui sia proibito fumare, mangiare e bere. Durante la preparazione occorre applicare una tecnica di lavoro rigorosamente asettica; come misura di sicurezza sono necessari guanti, mascherina, occhiali e indumenti protettivi. Si raccomanda l'uso di una cappa LAF a flusso verticale. Durante la somministrazione si devono indossare i guanti. Nella gestione dei rifiuti si deve tenere conto della natura di questo prodotto.

Se la soluzione entra in contatto con la pelle, le membrane mucose o gli occhi, si deve sciacquare immediatamente la parte con abbondante acqua.

Si deve evitare lo stravasamento. In caso di stravasamento, si deve interrompere immediatamente l'iniezione e iniettare la dose eventualmente rimasta in un'altra vena. L'iniezione locale di ialuronidasi 250 UI/ml (1 ml per via sottocutanea intorno alla lesione) e l'applicazione moderata di calore nel sito in cui si è verificato lo stravasamento possono contribuire a disperdere il farmaco e a ridurre al minimo il disagio e la possibile cellulite. Il reparto presso il quale viene somministrata la vincristina solfato deve disporre del kit per lo stravasamento degli agenti citostatici.

Le escrezioni e il vomito devono essere manipolati con cautela.

Le fiale rotte devono essere manipolate con le stesse precauzioni e considerate rifiuti contaminati. I rifiuti contaminati devono essere smaltiti mediante incenerimento in contenitori rigidi opportunamente etichettati.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

038549010 – “1 mg/ml soluzione iniettabile” – 1 flaconcino di vetro da 1 ml

038549022 – “1 mg/ml soluzione iniettabile” – 1 flaconcino di vetro da 2 ml

038549034 – “1 mg/ml soluzione iniettabile” – 1 flaconcino di vetro da 5 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

10 aprile 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

.....