

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VINCRISTINA EG 1 mg/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo

Vincristina solfato 1 mg

Eccipienti con effetto noto: metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

VINCRISTINA EG può essere impiegata sia in monoterapia che in associazione con altri agenti oncolitici per il trattamento delle seguenti condizioni patologiche: leucemie acute; linfomi maligni, tra i quali il morbo di Hodgkin, il linfosarcoma ed il reticulosarcoma; altre neoplasie come il neuroblastoma, il tumore di Wilms ed il rhabdomyosarcoma.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si deve porre particolare attenzione nel calcolare e nel somministrare la dose di VINCRISTINA EG perché il sovradosaggio può avere conseguenze molto gravi o mortali.

Il farmaco si somministra per via endovenosa *ad intervalli settimanali*.

Negli adulti la dose normale è di 1.4 mg/m². Una riduzione del 50% della dose di VINCRISTINA EG viene raccomandata nei pazienti con valori di bilirubina diretta superiore a 3 mg/100 ml.

Nei bambini la dose normale di VINCRISTINA EG è di 2 mg/m². Nei bambini di peso uguale o inferiore a 10 kg la dose iniziale deve essere di 0.05 mg/kg in somministrazione unica settimanale.

VINCRISTINA EG non deve essere somministrato a pazienti che ricevono radioterapia che includa l'area epatica.

Somministrando VINCRISTINA EG in combinazione con la L-asparaginasi, VINCRISTINA EG deve essere somministrato da 12 a 24 ore prima dell'enzima, al fine di minimizzare la tossicità acuta. La somministrazione di L-asparaginasi effettuata prima di quella di VINCRISTINA EG può ridurre la clearance epatica.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza e allattamento.
- Malattie neuromuscolari pre-esistenti, in particolare atrofia neuromuscolare con demielinizzazione segmentale (forma demielinizzante della sindrome di Charcot-Marie-Tooth)
- Pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica
- Pazienti affetti da stipsi e ileo incumbente, specialmente nei bambini
- Pazienti sottoposti a radioterapia che coinvolge il fegato
- In nessuna circostanza la vincristina può essere somministrata nel liquido cerebrospinale (somministrazione intratecale), poiché tale somministrazione è fatale (vedere paragrafo 4.4).

La vincristina non dovrebbe essere somministrata a pazienti con infezioni batteriche in atto.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

VINCRISTINA EG deve essere impiegato esclusivamente per via endovenosa. Deve essere inoltre iniettato da personale esperto nella somministrazione di Vincristina solfato.

La somministrazione intratecale di solfato di Vincristina abitualmente causa la morte del paziente.

Le siringhe contenenti VINCRISTINA EG e preparate estemporaneamente dal personale devono essere etichettate con la seguente scritta: "Non rimuovere la protezione fino al momento dell'iniezione. Esclusivamente per uso endovenoso. Fatale se somministrato per altre vie".

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali e immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali. Quando sono presenti leucopenia o complicazioni infettive, la somministrazione di una seconda dose di VINCRISTINA EG richiede molta cautela.

Nei casi in cui il sistema nervoso centrale è interessato dal processo leucemico, ed in considerazione del fatto che VINCRISTINA EG non oltrepassa in maniera adeguata la barriera ematoencefalica, può essere necessario ricorrere ad associazioni con altri farmaci o schemi di terapia.

Trattamento di emergenza per accidentale somministrazione intratecale

In nessuna circostanza la vincristina può essere somministrata per via intratecale. Una somministrazione accidentale per via intratecale provoca una paralisi ascendente e di conseguenza la morte.

In questi casi, l'immediata rimozione del liquido spinale ed il lavaggio con soluzione di Ringer Lattato o con altre soluzioni non sono state sufficienti a prevenire la paralisi ascendente ed il decesso del paziente. Dopo accidentale somministrazione intratecale, è richiesto un immediato intervento neurochirurgico allo scopo di impedire che la paralisi ascendente porti a morte. 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 occorre avviare la seguente terapia **immediatamente dopo l'iniezione:**

1. Rimozione della maggior quantità possibile di liquido spinale attraverso l'accesso lombare.
2. Posizionamento di un catetere epidurale nello spazio subaracnoideo attraverso lo spazio intervertebrale al di sopra dell'accesso lombare iniziale ed irrigazione del liquido spinale con soluzione Ringer Lattato
E' richiesto del plasma fresco congelato e, quanto prima possibile, 25 ml devono essere aggiunti per ogni litro di soluzione Ringer Lattato.
3. Inserzione di un drenaggio intraventricolare o di un catetere da parte di un neurochirurgo e continuazione dell'irrigazione del liquido spinale con rimozione del liquido attraverso l'accesso lombare collegato ad un sistema di drenaggio chiuso. La soluzione Ringer Lattato deve essere somministrata mediante infusione continua alla velocità di 150 ml/h, oppure ad una velocità di 75 ml/h quando è stato aggiunto, come già detto, del plasma fresco congelato.

La velocità di infusione deve essere aggiustata in modo tale da mantenere nel liquido spinale una concentrazione proteica 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 acido folinico somministrato in boli di 25 mg a intervalli di 6 ore (4 boli al giorno) 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 dosi 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.

Stravaso

E' estremamente importante che l'ago o il catetere endovenoso siano correttamente posizionati prima della somministrazione di VINCRISTINA EG. Lo stravaso del farmaco nei tessuti può essere irritante. Deve essere evitato lo stravaso. Gli stravasi accidentali possono causare infezioni locali fino a gravi necrosi. Se ciò si verificasse, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente e la parte rimanente della dose deve essere iniettata 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 stravaso 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.

Contatto con cute o mucose

Prestare attenzione per evitare il contatto della vincristina 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 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, dopodiché risciacquare accuratamente.

Neurotossicità

Poiché il fattore limitante la dose è rappresentato dalla neurotossicità, è necessario valutare con molta attenzione gli eventuali segni clinici idonei ad evidenziarla.

Le manifestazioni neurotossiche sono dose-correlate.

Prestare particolare attenzione ai pazienti affetti da preesistenti disturbi neurologici o compromissione della funzionalità epatica. È necessario tenere il paziente sotto stretto monitoraggio in caso di somministrazione combinata di vincristina e farmaci potenzialmente neurotossici.

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

Mielotossicità

Dal momento che può verificarsi leucopenia, sia il medico che il paziente devono essere preparati alla comparsa di un'infezione. Se si verifica leucopenia, occorre 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 va effettuato un esame emocromocitometrico completo.

A causa dell'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 funzionalità del midollo osseo.

Disfunzione epatica

Poiché la vincristina viene metabolizzata principalmente nel fegato, un disturbo della funzione epatica può portare ad un incremento della circolazione sanguigna di vincristina e ad un prolungamento della sua emivita plasmatica con conseguente aumento degli effetti avversi.

La vincristina non deve essere somministrata a pazienti sottoposti a radioterapia che coinvolge il fegato (vedere paragrafo 4.3).

Prima e durante il trattamento e prima di ogni ciclo di trattamento, bisogna provvedere al controllo delle funzioni epatica e renale, dell'emocromo e delle funzioni neurologiche.

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 noto.

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

La vincristina va somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatie ischemiche.

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 occorre verificare spesso i livelli sierici di acido urico o prendere misure adeguate per prevenire una nefropatia da acido urico.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 P450-3 A4 e costituiscono un substrato per la glicoproteina P. E' di conseguenza richiesta cautela in caso di uso concomitante di vincristina e degli inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P, come ad esempio ritonavir, nelfinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, ciclosporina, nifedipina e nefazodone. Si ritiene che gli inibitori rallentino il metabolismo della vincristina aumentandone le concentrazioni plasmatiche.

La somministrazione concomitante di itraconazolo e vincristina solfato è stata associata alla comparsa prematura e ad un aggravamento delle patologie neuromuscolari, probabilmente correlati all'inibizione del metabolismo della vincristina.

E' necessario considerare la possibile interazione tra vincristina solfato e calcio-antagonisti, in particolare la nifedipina, dal momento che la somministrazione concomitante di vincristina solfato e nifedipina può portare ad una riduzione della clearance plasmatica di vincristina solfato e di conseguenza al rischio di un aumento della tossicità.

Fenitoina e fosfenitoina

E' stato riportato che la contemporanea somministrazione orale od endovenosa di fenitoina e combinazioni di polichemioterapia includenti VINCRISTINA EG riducono i livelli plasmatici dell'anti-convulsivante e diminuiscono la soglia per le convulsioni. Tale associazione non è pertanto raccomandata. Se non può essere evitata, la regolazione delle dosi deve basarsi sulle determinazioni dei livelli ematici. Il contributo della VINCRISTINA EG a questa interazione non è certo. L'interazione può essere spiegata da un ridotto assorbimento della fenitoina e da un suo aumentato metabolismo ed eliminazione.

Altri citostatici

Si deve prevedere un potenziamento dell'effetto ed un aumento degli effetti indesiderati durante l'uso concomitante di vincristina solfato ed altri farmaci citostatici. L'uso concomitante di vincristina solfato e altri medicinali mielosoppressivi quali doxorubicina (in particolare in associazione con prednisone) può potenziare gli effetti depressivi sul midollo osseo (mielosoppressione).

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

Nei soggetti trattati in combinazione con la Mitomicina C, si sono manifestati casi di dispnea e di broncospasmo grave (vedi indesiderati paragrafo 4.8). Queste reazioni possono verificarsi da pochi minuti ad alcune ore dopo la somministrazione di VINCRISTINA EG e fino a 2 settimane dopo quella della Mitomicina C.

Può verificarsi una dispnea progressiva che richiede una terapia a lungo termine. VINCRISTINA EG non dovrebbe essere più somministrato.

Radioterapia

La radioterapia può potenziare la neurotossicità periferica della vincristina solfato.

Ciclosporina, tacrolimus

E' possibile la comparsa di eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

Altri

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.

Nel caso in cui il farmaco venga iniettato attraverso il deflussore di una fleboclisi, bisogna fare molta attenzione che i liquidi non modifichino il pH della soluzione al di fuori dei valori di 3,5 e 5,5. Pertanto, VINCRISTINA EG non deve essere miscelata con nessun altro liquido eccetto che la soluzione fisiologica o glucosata.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

VINCRISTINA EG somministrata a topi od a cricete gravide, a dosaggi capaci di determinare un riassorbimento fetale dal 23 all'85%, ha prodotto malformazioni nei feti sopravvissuti. Nelle scimmie, somministrando la VINCRISTINA EG tra il 27° ed il 34° giorno di gravidanza, si sono avuti casi di evidenti malformazioni in due dei cinque animali trattati. I rimanenti tre erano normali.

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.

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

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 il farmaco viene escreto con il latte. Nel caso di allattamento al seno, la somministrazione di VINCRISTINA EG è controindicata.

Fertilità

Poichè sussiste la possibilità di infertilità irreversibile in seguito al trattamento con vincristina si deve consigliare agli uomini la crioconservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento.

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

A causa dei suoi effetti sul sistema nervoso e sul tratto gastrointestinale, la vincristina può compromettere la capacità di guidare e di operare su macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse che si manifestano nel corso della somministrazione di VINCRISTINA EG sono in genere reversibili e direttamente proporzionali alla dose.

Tra le manifestazioni più comuni vi è l'alopecia; tra quelle più fastidiose, sono i disturbi neuromuscolari. Somministrando VINCRISTINA EG in dosi uniche settimanali, le reazioni avverse (leucopenia, dolori neuritici, stitichezza) sono di breve durata (meno di sette giorni) e diminuiscono o scompaiono riducendo la dose. Invece esse tendono ad aumentare somministrando la stessa dose in modo frazionato.

Gli altri sintomi (alopecia, perdita della sensibilità, parestesie, difficoltà alla deambulazione, andatura steppante, atassia, perdita dei riflessi tendinei profondi ed atrofie muscolari) possono persistere più a lungo ed eventualmente durare per tutta la terapia però tendono a scomparire circa sei settimane dopo la sospensione della terapia. La disfunzione sensorio-motoria generalizzata può aggravarsi continuando il trattamento. Le reazioni avverse possono essere più pronunciate nei pazienti con insufficienza epatica a causa di un metabolismo ridotto e una ritardata escrezione biliare.

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla loro frequenza. In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

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

Tumori secondari associati alla terapia.

I pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia a base di vincristina in associazione con altri farmaci antineoplastici dotati di un noto potenziale carcinogeno hanno sviluppato tumori maligni secondari.

Disturbi del sistema immunitario

Comune: episodi acuti di dispnea 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: 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: l'effetto indesiderato neurotossico più frequente della vincristina 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: in un numero esiguo di pazienti trattati con vincristina sono state segnalate convulsioni, spesso associate a ipertensione. Nei bambini sono stati segnalati alcuni casi isolati di convulsioni seguite da coma. In tali casi si suggerisce la somministrazione di una dose anticonvulsivante di fenobarbital.

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.

Non esistono farmaci o altre sostanze che possano di per sé prevenire od ovviare alla sintomatologia neuromuscolare indotta da VINCRISTINA EG

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, stipsi, dolore addominale. La stipsi può verificarsi in seguito a una occlusione della parte superiore dell'intestino, mentre il retto è vuoto.

La sindrome può simulare, nei casi estremi, l'occlusione intestinale. Una radiografia dell'addome in bianco può essere di particolare aiuto nel porre la giusta diagnosi. Tutti i casi possono essere risolti con l'ausilio di enteroclistmi e lassativi. Al fine di ovviare alla stipsi, si raccomanda che tutti i pazienti trattati con VINCRISTINA EG seguano un regime dietetico.

Possono verificarsi dolori addominali simili a coliche.

Non comune: mancanza di appetito, perdita di peso, anoressia, ulcerazioni buccali, diarrea, ileo paralitico. Quest'ultimo può manifestarsi particolarmente nei bambini piccoli e si risolve interrompendo la somministrazione di VINCRISTINA EG e con terapia sintomatica. La sintomatologia può simulare l'addome acuto.

Raro: infiammazione della mucosa orale, necrosi e/o perforazione intestinale.

Molto raro: pancreatite.

Patologie renali e urinarie

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

Non comune: poliuria, disuria, ritenzione urinaria dovuta ad atonia vescicale, iperuricemia, nefropatia da acido urico.

Raro: sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH). 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 un'elevata 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 limitando l'apporto di liquidi.

Molto raro: incontinenza

Patologie cardiache

Non comune: malattia coronarica cardiaca, 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, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità.

Raro: ipertensione 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.

Può verificarsi una dispnea progressiva che richiede terapia a lungo termine. In tal caso VINCRISTINA EG non deve più essere somministrato

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: trombocitosi transitoria.

Non comune: grave mielosoppressione, anemia, leucopenia e trombocitopenia.

La grave depressione del midollo osseo non costituisce generalmente un fattore che limita la dose.

Se la trombocitopenia è presente al momento in cui si inizia la terapia con VINCRISTINA EG può anche migliorare prima che si manifesti una remissione midollare.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: sordità

Patologie epatobiliari

Raro: malattia veno-occlusiva epatica, in particolare nei bambini.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune : alopecia (reversibile all'interruzione della somministrazione di vincristina).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

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

Comune: è stata osservata azoospermia negli uomini trattati con una associazione chemioterapica a base di vincristina e prednisone con ciclofosfamide o mecloretamina e procarbazine.

Non comune: amenorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: irritazione al sito di iniezione.

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

Raro: cefalea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi.

Gli effetti indesiderati sono correlati alle dosi di VINCRISTINA EG. Pertanto, nell'eventualità di un sovradosaggio, i pazienti potranno presentare gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.8 con maggiore intensità. A seguito di dosi di VINCRISTINA EG 10 volte superiori a quelle raccomandate per la terapia, sono stati segnalati decessi di bambini di età inferiore ai 13 anni. Sintomi gravi possono verificarsi a seguito di dosaggi di 3-4 mg/m² in questo gruppo di pazienti.

Negli adulti si possono prevedere sintomi gravi dopo una singola dose pari o superiore a 3 mg/m² (vedere paragrafo 4.8).

I principali sintomi clinici di un sovradosaggio sono dolore addominale, effetti neurotossici come perdita di riflessi, disturbi al sensorio e disturbi motori, sonnolenza, trombocitopenia, leucopenia, ileo paralitico.

Trattamento.

Non è disponibile alcun antidoto e il trattamento deve essere pertanto sintomatico e di sostegno. Per la terapia di supporto si consiglia di:

1. prevenire gli effetti indesiderati da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico riducendo l'assunzione di liquidi o somministrando un diuretico che agisce sull'ansa di Henle o sul tubulo distale;
2. somministrare anticonvulsivanti prevenire l'ileo paralitico con enteroclitismo o lassativi o decompressione del tratto gastroenterico, quando necessario;
3. monitorare il sistema cardiovascolare;
4. controllare giornalmente l'emocromo per stabilire la necessità di trasfusioni.

Segnalazioni sporadiche suggeriscono l'utilità dell'acido folinico. La posologia consisterebbe nella somministrazione di 100 mg di acido folinico per endovena ogni 3 ore per 24 ore e quindi ogni 6 ore per almeno 48 ore. Teoricamente, basandosi su dati di farmacocinetica, è prevedibile che i livelli tissutali della VINCRISTINA EG rimangano significativamente elevati per almeno 72 ore. Il trattamento con l'acido folinico non elimina la necessità delle misure di supporto prima menzionate.

Non sono disponibili dati clinici pubblicati sulle conseguenze dell'ingestione orale di VINCRISTINA EG. Qualora questa dovesse verificarsi, lo stomaco dovrebbe essere svuotato ed in seguito dovrebbe essere somministrato, per via orale, carbone attivo ed un lassativo.

Dal momento che solo piccole quantità di vincristina solfato finiscono in dialisi, l'emodialisi probabilmente non è efficace in caso di sovradosaggio. In un solo caso, gli effetti indesiderati di una dose eccessiva di vincristina sono stati ridotti tramite plasmaferesi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, alcaloidi della vinca ed analoghi
Codice ATC: L01CA02

Il meccanismo d'azione di VINCRISTINA EG è sconosciuto anche se è stato messo in relazione con l'arresto della divisione cellulare in metafase.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa la farmacocinetica corrisponde ad un modello a tre compartimenti con un'emivita iniziale di 5 minuti, media di 2,3 ore e terminale di 85 ore; comunque, il range dell'emivita terminale nell'uomo, varia da 19 a 155 ore.

VINCRISTINA EG viene eliminata prevalentemente per via biliare, ed in piccola quantità per via renale, pertanto, l'80% circa della dose di VINCRISTINA EG iniettata, è ritrovabile nelle feci, mentre dal 10 al 20% è rintracciabile nelle urine. Entro 15 - 30 minuti dalla somministrazione, oltre il 90% del farmaco è distribuito nei tessuti con i quali si lega tenacemente, ma non in modo irreversibile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'effetto teratogeno e l'embriofetale si manifestano in diverse specie animali anche per dosaggi non tossici per l'animale gravido.

Le prove di laboratorio in vitro ed in vivo non sono state in grado di dimostrare in maniera definitiva se questo prodotto è mutageno. Esperienze cliniche su soggetti di ambedue i sessi in età post-puberale che avevano ricevuto regimi polichemioterapici contenenti VINCRISTINA EG hanno messo in evidenza che l'azoospermia e l'amenorrea possono verificarsi ed in alcuni casi, ma non in tutti, risolversi anche diversi mesi dopo il completamento del ciclo terapeutico. Quando lo stesso trattamento terapeutico viene effettuato in soggetti in età pre-puberale, azoospermia ed amenorrea si verificano con molta minore probabilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato, mannitolo, acido acetico e sodio acetato, acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Non devono essere miscelati altri farmaci nella stessa infusione di vincristina.

6.3. Periodo di Validità

Il prodotto è stabile per 2 anni quando conservato in frigorifero (fra +2°C e +8°C) in confezionamento integro.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (fra +2°C e +8°C).

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio includente un flaconcino di vetro tipo I, contenente la soluzione sterile, tappato con tappo di adatto materiale elastomero e sigillato con ghiera di alluminio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le soluzioni iniettabili dei farmaci citotossici devono essere preparate in locali idonei da personale specializzato e addestrato, non in stato di gravidanza.

Prima dell'uso la soluzione deve essere controllata per assicurarsi che sia priva di particelle e non mostri segni di scoloramento.

Durante la somministrazione si devono indossare i guanti, la mascherina e gli occhiali e indumenti protettivi. Deve essere evitato il contatto con cute e mucose. In caso di contatto con pelle, mucose o occhi lavare accuratamente con acqua. E' possibile usare sapone per detergere la pelle.

La vincristina deve essere diluita esclusivamente con soluzioni di cloruro di sodio allo 0.9% o soluzioni di glucosio al 5%.

Si deve evitare lo stravasato. In caso di stravasato, vedere paragrafo 4.4.

La vincristina non utilizzata e tutti i materiali che entrano in contatto con la vincristina devono essere distrutti secondo le procedure locali in vigore per lo smaltimento dei prodotti citotossici.

I depositi derivati dalla manipolazione della soluzione di vincristina con acido solforico non si sono rivelati mutageni *in vitro*.

Si raccomanda di non aggiungere liquidi al contenuto del flacone prima di aspirarne il quantitativo esatto da somministrare; quindi si consiglia di aspirare con una siringa perfettamente asciutta la dose calcolata accuratamente senza aggiungere liquidi nel tentativo di recuperare eventuali residui del farmaco.

L'iniezione di VINCRISTINA EG deve essere effettuata in un minuto.

Il farmaco può essere somministrato direttamente in vena o nel deflussore di una fleboclisi funzionante; in tal caso, bisogna fare molta attenzione al contenuto della soluzione (vedere paragrafo 4.5)

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 020782037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

PRIMA AUTORIZZAZIONE

31 Ottobre 1966

RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO