

**VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML**  
**oplossing voor injectie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 13 juni 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vincristinesulfaat Teva 1 mg/ml, oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 1 ml flacon bevat 1 mg vincristinesulfaat

Elke 2 ml flacon bevat 2 mg vincristinesulfaat

Elke 5 ml flacon bevat 5 mg vincristinesulfaat

1 ml oplossing bevat 1 mg vincristinesulfaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze of enigszins gele oplossing zonder zichtbare deeltjes maar wel met gasbellen.

De pH is 3,5 – 5,5 en de osmolariteit is circa 600 mOsm/l.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vincristinesulfaat Teva 1 mg/ml wordt gebruikt als monotherapie of samen met andere oncolytica voor de behandeling van:

1. Acute lymfatische leukemie.
2. Maligne lymfomen, inclusief de ziekte van Hodgkin en non-Hodgkinlymfomen.
3. Multipole myeloom.
4. Vaste tumoren, inclusief (metastatisch) mammacarcinoom, kleincellig longcarcinoom.
5. Ewing-sarcoom, embryonaal rhabdomyosarcoom, primitieve neuro-ectodermale tumoren (zoals medulloblastoom en neuroblastoom), Wilms-tumor en retinoblastoom.
6. Idiopathische trombocytopenische purpura. Patiënten met echte ITP die niet verbeterden na splenectomie en een kortdurende behandeling met adrenocorticosteroiden reageren mogelijk wel op vincristine, maar het geneesmiddel wordt bij deze aandoening niet aanbevolen als primaire behandeling. Aanbevolen wekelijkse doses vincristine gedurende 3 tot 4 weken veroorzaakten bij sommige patiënten een blijvende remissie. Als patiënten na 3 tot 6 doses nog niet reageren is het onwaarschijnlijk dat ze baat zullen hebben bij toediening van nog meer doses.

## Gerenvooide versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### VINCRISTINESULFAAT DIEN UITSLUITEND INTRAVENEUS TE WORDEN TOEGEDIEND. DODELIJK INDIEN LANGS ANDERE WEG TOEGEDIEND.

Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

#### Dosering

Het berekenen en toedienen van de te injecteren dosis dient uiterst voorzichtig te gebeuren, omdat een overdosis ernstige, zelfs fatale gevolgen kan hebben. Als het middel als monotherapie wordt gebruikt dient de dosis met tussenpozen van 1 week te worden toegediend. In combinatie met andere antineoplastica hangt de doseringsfrequentie af van het protocol.

De gebruikelijke dosis is:

#### Volwassenen

Voor volwassenen is de gebruikelijke dosis 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maximaal 2 mg) eenmaal per week.

Het berekenen en toedienen van de dosis vincristinesulfaat dient uiterst voorzichtig te gebeuren, omdat een overdosis ernstige en zelfs fatale gevolgen kan hebben.

De dosis mag niet hoger zijn dan de dosis die een therapeutisch effect heeft. In het algemeen dienen individuele doses niet hoger te zijn dan 2 mg; voor toediening van elke dosis dient een telling van de witte bloedcellen te worden uitgevoerd.

#### Pediatische patiënten

Kinderen kunnen een hogere dosis verdragen: voor kinderen die meer dan 10 kg wegen, is de gebruikelijke dosis 1,5 – 2.0 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per week.

Voor kinderen die 10 kg of minder wegen, is de gebruikelijke aanvangsdosis 0,05 mg/kg eenmaal per week.

Opmerking: bij zuigelingen wordt de dosis berekend op basis van het individuele lichaamsgewicht (niet op basis van het lichaamsoppervlak). De verhouding tussen lichaamsoppervlak en lichaamsgewicht is bij zuigelingen ongunstig en uitgesproken neurologische en hepatische bijwerkingen kunnen optreden na chemotherapie voor acute leukemie in vergelijking met oudere kinderen.

#### Ouderen

De normale dosis voor volwassenen is ook geschikt voor ouderen.

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of met een direct serum bilirubinewaarde boven de 3 mg/100 ml (51 µmol/l) wordt een vermindering van 50% van de dosis vincristinesulfaat aanbevolen. Vanwege het hepatische metabolisme en de biliaire excretie van vincristine worden verlaagde

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 3

doseringen aanbevolen bij patiënten met obstructieve geelzucht of andere leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met een leverziekte die ernstig genoeg is om de biliaire excretie te verminderen kunnen de bijwerkingen ernstiger zijn.

Vincristinesulfaat mag niet worden toegediend bij ernstige neurotoxiciteit, vooral als er sprake is van parese. Als de klachten afnemen na staken van de toediening van vincristinesulfaat kan de behandeling hervat worden met 50% van de dosis.

#### Wijze van toediening

Vincristinesulfaat mag alleen gebruikt worden onder streng toezicht van artsen die ervaring hebben met de behandeling met cytotoxische middelen.

Intrathecale toediening van vincristine leidt tot fatale neurotoxiciteit. Vincristinesulfaat kan intraveneus worden toegediend via een infuus of als bolusinjectie gedurende ten minste 1 minuut via een lopend infuus.

Waarschuwing: het is uiterst belangrijk dat de naald op de juiste manier in de vene is geplaatst voordat het geneesmiddel geïnjecteerd wordt.

Infiltratie van subcutane weefsels dient zorgvuldig vermeden te worden. Extravasatie tijdens de intraveneuze toediening van vincristinesulfaat kan aanzienlijke irritatie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Om vasculaire irritatie te voorkomen dient de vene goed gespoeld te worden na toediening van vincristinesulfaat.

#### 4.3 Contra-indicaties

*Vincristinesulfaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met:*

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- neuromusculaire aandoeningen (zoals de demyeliniserende vorm van het syndroom van Charcot-Marie-Tooth)
- een ernstig verminderde leverfunctie
- obstipatie en een dreigende ileus, vooral bij kinderen
- radiotherapie waarbij ook de lever betrokken is.

Er dient zorgvuldig aandacht te worden besteed aan de condities die vermeld staan in rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vincristinesulfaat mag alleen gebruikt worden onder streng toezicht van artsen die ervaring hebben met de behandeling met cytotoxische middelen.

Injectiespuiten met dit geneesmiddel moeten worden voorzien van een label:

'VINCRISTINE UITSLUITEND VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK, IS FATAAL INDIEN TOEGEDIEND VIA EEN ANDERE WEG'

VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML  
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juni 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Accidentele intrathecale toediening

Als vincristine per ongeluk intrathecaal is toegediend is een onmiddellijke neurochirurgische interventie nodig om toenemende paralyse, die tot de dood leidt, te voorkomen.

Bij een zeer klein aantal patiënten werd levensbedreigende paralyse en daaropvolgende dood voorkomen, maar ontstonden wel verwoestende neurologische sequelae met nadien slechts een beperkt herstel.

Op basis van de gepubliceerde behandeling van deze overlevingsgevallen nadat vincristine per ongeluk intrathecaal was toegediend, dient **meteen na de injectie** de onderstaande behandeling te worden ingesteld:

1. verwijder lumbaal zo veel mogelijk CSV (cerebrospinale vloeistof) als veiligheidshalve mogelijk is
2. breng een epidurale katheter in de subarachnoïdale ruimte in via de intervertebrale ruimte boven de eerste lumbale toegang en spoel de CSV met Ringerlactaat-oplossing.  
Vraag om recent ingevroren plasma en voeg, zodra dit ter beschikking komt, 25 ml hiervan toe aan elke liter Ringerlactaat-oplossing
3. de neurochirurg brengt een intraventriculaire drain of katheter in en zet de CSV irrigatie en vloeistofverwijdering voort via de lumbale toegang die is aangesloten op een gesloten drainagesysteem. De Ringerlactaat-oplossing dient via continue infusie te worden gegeven met een snelheid van 150 ml/uur of, als op bovenstaande wijze recent ingevroren plasma is toegevoegd, met een snelheid van 75 ml/uur.

De infusiesnelheid moet zodanig worden aangepast dat een eiwitconcentratie van 150 mg/dl in de spinale vloeistof gehandhaafd blijft.

Ook de volgende maatregelen zijn genomen, maar deze waren mogelijk niet van essentieel belang:

- er werd intraveneus folinezuur toegediend als bolus van 100 mg en vervolgens werd het geïnfundeed met een snelheid van 25 mg/uur gedurende 24 uur, daarna bolusinjecties van 25 mg elke 6 uur gedurende 1 week
- er werd 10 g glutaminezuur intraveneus toegediend gedurende 24 uur, gevolgd door 500 mg oraal driemaal daags gedurende een maand
- er is pyridoxine gegeven in een dosering van 50 mg elke 8 uur via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De rol van deze middelen bij het verminderen van de neurotoxiciteit is niet duidelijk.

Contact met de huid en de slijmvliezen

Contact van vincristinesulfaat met de ogen moet zorgvuldig vermeden worden. Contact met de ogen kan leiden tot ernstige irritatie of zweervorming op de cornea (vooral als het geneesmiddel onder druk wordt toegediend). Als het middel in contact komt met de ogen moeten deze onmiddellijk met grote hoeveelheden water worden gespoeld. De patiënten dienen een arts of oogarts te raadplegen als de oogirritatie aanhoudt.

Als het middel per ongeluk op de huid terechtkomt moet deze eerst grondig met water en daarna met

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 13 juni 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

een zachte zeep gewassen worden.

#### Extravasatie

Extravasatie dient vermeden te worden. Als extravasatie toch optreedt moet de injectie onmiddellijk gestopt worden, en de eventueel resterende dosis dient in een andere vene te worden geïnjecteerd. Lokale injectie van hyaluronidase 250 IE/ml (1 ml subcutaan rond de laesie) en matige warmteapplicatie op de plaats van extravasatie) kan helpen het geneesmiddel te dispergeren en het ongemak en de eventuele cellulitis tot een minimum beperken. Op de afdeling waar vincristinesulfaat wordt toegediend moet de cytostatica-extravasatieset van het ziekenhuis beschikbaar zijn.

#### Myelotoxiciteit

Aangezien leukopenie kan ontstaan moeten zowel de arts als de patiënt alert zijn op het optreden van een infectie. Als leukopenie ontstaat moeten passende maatregelen genomen worden, waaronder een zorgvuldige afweging van het tijdstip waarop de volgende dosis vincristinesulfaat toegediend moet worden. Voorafgaande aan de toediening van elke dosis dient een volledige bloedtelling te worden uitgevoerd.

Vanwege een verhoogde kans op leukopenie en trombocytopenie moet er een zorgvuldiger controle plaatsvinden bij patiënten bij wie een eerdere behandeling of de ziekte zelf een beenmergsuppressie heeft veroorzaakt.

#### Neurotoxiciteit

Er moet speciale aandacht worden besteed aan patiënten met bestaande neurologische aandoeningen. Bij gecombineerd gebruik van vincristine en geneesmiddelen met een mogelijke neurotoxiciteit moet de patiënt zorgvuldig geobserveerd worden.

Het neurotoxische effect van vincristinesulfaat kan additief zijn bij combinatie met andere neurotoxische middelen, of toenemen door ruggenmergradiatie en een neurologische ziekte. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de neurotoxische effecten van vincristinesulfaat.

#### Interactie met azol-antischimmelmiddelen

Gelijktijdige toediening van azol-antischimmelmiddelen met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder epileptische aanvallen, perifere neuropathie, syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) en paralytische ileus. Azol-antischimmelmiddelen moeten worden voorbehouden voor met vincristine behandelde patiënten voor wie geen andere opties voor behandeling met antischimmelmiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.5).

#### Leverinsufficiëntie

Een verminderde leverfunctie kan de concentratie in de bloedsomloop en de plasmahalfwaardetijd van vincristine verhogen, waardoor de bijwerkingen toenemen, omdat vincristine voornamelijk in de lever wordt gemetaboliseerd. Vincristine mag niet worden gegeven aan patiënten die radiotherapie ondergaan als het stralingsveld de lever omvat.

De lever- en nierfunctie, het aantal bloedcellen en de neurologische functies moeten worden

## Gerenvooiderde versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 6

beoordeeld vóór aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling, en vóór elke behandelingskuur. Als er tekenen zijn van beenmergdepressie, mag de volgende dosis alleen worden gegeven na zorgvuldige beoordeling van het klinische beeld. Hetzelfde geldt voor het optreden van neurologische symptomen, aangezien bij voortzetting van de behandeling ernstige neuropathieën kunnen ontstaan.

Bij patiënten die chemotherapie met vincristine kregen in combinatie met antikankermiddelen waarvan bekend is dat ze carcinogeen zijn, hebben secundaire maligniteiten ontwikkeld. Welke rol vincristine hierbij heeft gespeeld is niet vastgesteld.

Er worden profylactische maatregelen aanbevolen om obstipatie te voorkomen, zoals een aangepast dieet en het gebruik van laxantia, vooral lactulose.

Vincristine moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een ischemische hartziekte.

Tijdens de remissie-inductie van acute leukemie kan een acute verhoging van de urinezuurconcentratie in het serum optreden; daarom dienen de urinezuurconcentraties in het serum frequent te worden bepaald tijdens de eerste 3 – 4 weken van de behandeling, of moeten passende maatregelen genomen worden om urinezuurneuropathie te voorkomen.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten dienen anticonceptie maatregelen te nemen gedurende de behandeling en nog 6 maanden na de beëindiging daarvan (zie ook rubriek 4.6).

#### Hulpstoffen

##### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Interacties die bij alle cytotoxische middelen vaak voorkomen*

Vanwege het toegenomen risico van trombose bij maligniteiten wordt vaak behandeld met anticoagulantia. De grote interindividuele variabiliteit van de stollingstoestand tijdens ziekten en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker vereisen een frequentere controle van de INR (International Normalised Ratio) als wordt besloten de patiënt met orale vitamine K antagonisten te behandelen.

##### *Remmers van cytochroom P450-iso-enzymen en P-glycoproteïne*

Vinca-alkaloïden worden door het cytochroom P450 3A4 isoenzym (CYP3A4) gemetaboliseerd en vormen een substraat voor P-glycoproteïne. Daarom kunnen verhoogde plasmaconcentraties van vincristine optreden bij gelijktijdige toediening van CYP3A4 en P-glycoproteïneremmers zoals bv. ritonavir, nelfinavir, ketoconazol, itraconazol, erythromycine, cyclosporine, nifedipine en nefazodon. Gelijktijdige toediening van itraconazol en vincristine is in verband gebracht met vroegtijdige en/of ernstiger neuromusculaire bijwerkingen, die waarschijnlijk verband houden met de remming van het

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 7

vincristinemetabolisme.

Gelijktijdige toediening van azol-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol en fluconazol) met vincristine kan de plasmaconcentraties van vincristine verhogen, wat kan leiden tot een vroegtijdig optreden van en/of toegenomen ernst van neurotoxiciteit en andere bijwerkingen (zie rubriek 4.4). Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van azol-antischimmelmiddelen bij patiënten die vincristine krijgen en mogen deze middelen alleen worden gebruikt wanneer er geen andere opties voor behandeling met antischimmelmiddelen beschikbaar zijn of wanneer de potentiële voordelen groter zijn dan de risico's van de combinatie. Patiënten moeten bij gelijktijdig gebruik nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen.

#### *Nifedipine*

Voorzichtigheid is geboden met betrekking tot de mogelijke interactie tussen vincristinesulfaat en calciumkanaalblockers, met name nifedipine. Gelijktijdige toediening van vincristinesulfaat en nifedipine kan een afname van de plasmaklaring van vincristinesulfaat veroorzaken met een risico op verhoogde toxiciteit.

#### *Fenytoïne en fosfenytoïne*

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van fenytoïne en combinaties van antineoplastische chemotherapie die o.a. vincristine bevatten, de bloedspiegel van fenytoïne verlagen en het proconvulsieve effect verhogen. Deze combinatie wordt niet aanbevolen. Als de combinatie onvermijdelijk is dient de dosisaanpassing gebaseerd te zijn op de bepaling van de bloedconcentratie.

#### *Andere cytostatica*

Er kunnen farmacodynamische interacties met andere cytostatica optreden: versterking van het therapeutische en toxische effect. Gelijktijdig gebruik van vincristine en andere myelosuppressiva zoals doxorubicine (vooral in combinatie met prednison) kunnen de beenmergsuppressie vergroten.

#### *Asparaginase/isoniazide en andere neurotoxische geneesmiddelen*

Wanneer vincristine wordt gebruikt in combinatie met L-asparaginase, moet vincristine 12-24 uur vóór toediening van L-asparaginase worden gegeven, omdat een afname van de hepatische klaring van vincristinesulfaat kan leiden tot cumulatieve hepatotoxiciteit.

Vanwege de neurotoxiciteit van vincristinesulfaat mogen andere potentieel neurotoxische geneesmiddelen, zoals ciclosporine en isoniazide, niet gelijktijdig worden toegediend.

#### *Vaccins/dood virus*

Aangezien het normale immuunsysteem door de behandeling met vincristine onderdrukt kan zijn kan de vorming van antilichamen door het lichaam als reactie op het vaccin verminderd zijn. Het tijdsinterval tussen het staken van het gebruik van de geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken en het herstel van het vermogen van het lichaam om op het vaccin te reageren hangt af van de intensiteit en het type van de immunosuppressiva, de onderliggende ziekte en andere factoren; de schattingen variëren van 3 maanden tot 1 jaar.

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 8

#### *Vaccins/levend virus*

Aangezien het normale immuunsysteem door de behandeling met vincristine onderdrukt kan zijn kan gelijktijdige toediening van een vaccin met levend virus de replicatie en de bijwerkingen van het virusvaccin versterken, en/of kan de vorming van antilichamen door het lichaam als reactie op het vaccin verminderd zijn; deze patiënten mogen alleen met uiterste voorzichtigheid geïmmuniseerd worden na een zorgvuldige beoordeling van hun hematologische toestand en alleen na goedkeuring door de behandelend arts. Het tijdsinterval tussen het staken van het gebruik van de geneesmiddelen die immunosuppressie veroorzaken en het herstel van het vermogen van het lichaam om op het vaccin te reageren hangt af van de intensiteit en het type van de immunosuppressiva, de onderliggende ziekte en andere factoren; de schattingen variëren van 3 maanden tot 1 jaar. Patiënten met leukemie in remissie mogen geen levend virusvaccin krijgen tot ten minste 3 maanden na hun laatste chemotherapie.

#### *Digoxine*

De absorptie van digoxine kan verminderd zijn bij patiënten die chemotherapie krijgen. Daarom kan bij sommige patiënten het therapeutisch effect van digoxine verminderd zijn. Voorzichtigheid is dus geboden als deze combinaties worden toegediend, en het kan nodig zijn de digoxinedosis aan te passen.

#### *Mitomycine C*

Er kunnen acute pulmonale reacties optreden.

#### *Radiotherapie*

Radiotherapie kan de perifere neurotoxiciteit van vincristine vergroten.

#### *Ciclosporine, tacrolimus*

Er kan overmatige immunosuppressie ontstaan met kans op lymfoproliferatie.

#### *Overige*

Tijdens gelijktijdige toediening van vincristine en koloniestimulerende factoren (G-CSF, GM-CSF) werden atypische neuropathieën met een stekend of brandend gevoel in de distale extremiteiten frequenter gemeld.

Bij patiënten met een Wilms-tumor werd ernstige levertoxiciteit gemeld bij de combinatie van vincristine en dactinomycine.

In combinatie met bleomycine kan vincristine het syndroom van Raynaud veroorzaken; dit is dosisafhankelijk.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### **Zwangerschap**

Er zijn slechts zeer weinig gegevens bekend over het gebruik van vincristine bij zwangere patiënten.



**VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML  
oplossing voor injectie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 13 juni 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

Dierproeven hebben teratogeniciteit en andere reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op basis van uitkomsten van dierproeven en de farmacodynamiek van vincristine mag dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, vooral niet tijdens het eerste trimester. Als er tijdens de behandeling met vincristine zwangerschap optreedt moet de patiënt op de hoogte worden gesteld van de mogelijke gevaren voor de foetus.

Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten dienen anticonceptie maatregelen te nemen gedurende de behandeling en nog 6 maanden na de beëindiging daarvan (zie ook rubriek 4.4).

Als tijdens de behandeling zwangerschap optreedt moet de patiënt worden ingelicht over de risico's voor het ongeboren kind, en zorgvuldig worden begeleid.

Vincristine kan een genotoxisch effect hebben. Daarom moet de mogelijkheid van genetische counseling worden overwogen als tijdens de behandeling met vincristine zwangerschap optreedt; deze counseling wordt ook aanbevolen voor patiënten die na de behandeling kinderen willen krijgen.

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of vincristine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. De borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens de behandeling met vincristinesulfaat.

### **Vruchtbaarheid**

De behandeling met vincristine kan een irreversibele infertiliteit veroorzaken. De reversibiliteit van deze infertiliteit hangt af van de leeftijd van de patiënt en de toegediende dosis. *Vaak is azoöspermie waargenomen bij mannen die behandeld werden met een chemotherapie combinatie bestaande uit vincristine en prednison met cyclofosfamide of mechlorethamine en procarbazine. Minder vaak werd amenorroe waargenomen bij vrouwen die chemotherapie kregen die vincristine bevatte.*

De patiënten moeten ingelicht worden over hun fertiliteit in de toekomst. Mannelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over het opslaan van sperma.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Op basis van de (neurologische en gastrointestinale) bijwerkingen kan dit geneesmiddel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

## **4.8 Bijwerkingen**

Over het algemeen zijn de bijwerkingen reversibel en dosisafhankelijk. De belangrijkste toxische effecten van vincristine hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel. De meest voorkomende bijwerkingen zijn neurotoxiciteit en alopecia; de meest hinderlijke bijwerkingen zijn neuromusculair van oorsprong.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kunnen bijwerkingen uitgesproken zijn als gevolg van een verminderd metabolisme en een vertraagde uitscheiding via de gal.

Bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, de meest frequente eerst, waarbij de volgende conventie

## Gerenvooiderde versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juni 2024

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

wordt gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### **Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)**

Met de behandeling verband houdende tweede maligniteit

Patiënten die behandeld werden met vincristine in combinatie met andere cytotoxische middelen waarvan bekend is dat ze carcinogeen zijn hebben secundaire maligniteiten ontwikkeld.

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Vaak*

Voorbijgaande trombocytose.

*Soms*

Ernstige beenmergdepressie, anemie, leukopenie en trombocytopenie.

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Vaak*

Acute kortademigheid en bronchospasmen, die ernstig en levensbedreigend kunnen zijn. Deze symptomen werden waargenomen na toediening van vinca-alkaloïden (zoals vincristine), vooral als tegelijk ook mitomycine werd gegeven. De reactie kan enkele minuten tot uren na toediening van een vinca-alkaloïd optreden, of tot 2 weken na een dosis mitomycine.

*Zelden*

Allergische reacties zoals anafylaxie, rash en oedeem, mogelijk in verband met de vincristinebehandeling, zijn waargenomen bij patiënten die vincristine kregen als onderdeel van chemotherapie met meerdere geneesmiddelen.

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

De neurologische toxiciteit is de belangrijkste bijwerking van vincristine. De neurologische toxiciteit hangt af van de dosis en de leeftijd. Als gevolg van de neurotoxiciteit kunnen ook obstipatie en ileus ontstaan (zie 'Maagdarmstelselaandoeningen').

*Vaak*

De meest voorkomende neurotoxische bijwerking is perifere neuropathie (gemengd sensorisch), die bij bijna alle patiënten optreedt. Vaak treden de neuromusculaire bijwerkingen in een specifieke volgorde op. In het begin treden alleen sensorische stoornissen en paresthesie op. Naarmate de behandeling langer duurt kunnen zenuwpijn (o.a. in de kaak en testikels) en ook motorische problemen ontstaan. Er zijn bij voortzetting van de behandeling verlies van diepe peesreflexen, klapvoet, spierzwakte, ataxie en paralyse gemeld. Ook kan aantasting van de hersenzenuw optreden, waaronder geïsoleerde parese en/of paralyse van de spieren die door de hersenzenuwen worden aangestuurd, zonder dat op andere plaatsen spierzwakte ontstaat.

Paralyse van de hersenzenuw en spierzwakte van de larynx kan heesheid en parese van de stembanden veroorzaken, inclusief een mogelijk levensbedreigende bilaterale parese van de stembanden. Spierzwakte van de buitenste oogspieren kan ptosis veroorzaken, evenals optische en extraoculaire neuropathie. Er is voorbijgaande corticale blindheid gemeld. Vincristine veroorzaakt ook

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 11

toxiciteit van het autonome en centrale zenuwstelsel, maar minder frequent dan perifere neuropathie. Er is dubbelzien en optische atrofie waargenomen.

#### *Soms*

Bij enkele patiënten die vincristinesulfaat kregen zijn convulsies gemeld, vaak met hypertensie. Er zijn bij kinderen enkele gevallen van convulsies gevolgd door coma gemeld. Vincristine veroorzaakt ook toxiciteit van het autonome en het centrale zenuwstelsel, maar minder frequent dan perifere neuropathie. Effecten op het czs, bv. een veranderd bewustzijn en mentale veranderingen zoals depressie, agitatie, slapeloosheid, verwardheid, psychosen en hallucinaties.

#### *Niet bekend*

Leuko-encefalopathie.

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

#### *Soms*

Doofheid.

### **Hartaandoeningen**

#### *Soms*

Coronaire vaataandoeningen, myocardinfarct.

Er zijn coronaire vaataandoeningen en myocardinfarcten opgetreden bij patiënten met vincristinebevattende chemotherapiecombinaties en die eerder radiotherapie van het mediastinum hadden gekregen.

#### *Zelden*

Hypertensie en hypotensie.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

#### *Vaak*

Er zijn ernstige bronchospasmen en dyspneu gemeld met vinca-alkaloïden, waarvan sommige gebruikt werden in combinatie met mitomycine C.

### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

#### *Vaak*

Misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn. Obstipatie kan optreden als gevolg van impactio van het bovenste gedeelte van de darmen terwijl het rectum leeg is. Dan kan op koliek lijkende buikpijn ontstaan.

#### *Soms*

Verminderde eetlust, gewichtsverlies, anorexia, diarree, paralytische ileus. Vooral bij jonge kinderen kan paralytische ileus optreden.

#### *Zelden*

Ontsteking van de mondslijmvliezen, darmnecrose en/of darmperforatie.

#### *Zeer zelden*

Pancreatitis.

### **Lever- en galaandoeningen**

**Gerenvooidere versie**

**VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML  
oplossing voor injectie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 13 juni 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

*Zelden*

Hepatische veno-occlusieve ziekte, vooral bij kinderen.

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer vaak*

Alopecia (is reversibel als de toediening van vincristine wordt gestaakt).

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Bij oudere patiënten moet enkele dagen na de toediening van vincristine de behandeling met geneesmiddelen die urineretentie veroorzaken onderbroken worden.

*Soms*

Polyurie, dysurie, urineretentie als gevolg van atonie van de blaas, hyperurikemie, urinezuurnefropathie.

*Zelden*

SIADH (syndroom of inappropriate ADH-secretion). Het syndroom kan verband houden met de neurotoxiciteit van het geneesmiddel, mogelijk als gevolg van een rechtstreeks effect op de hypothalamus. Bij deze patiënten ontstaat hyponatriëmie in combinatie met urinaire excretie van natrium, zonder aanwijzingen van renale of adrenale aandoeningen, hypotensie, dehydratie, azotemie of oedeem. De hyponatriëmie en het natriumverlies via de nieren kunnen verminderen door vloeistofrestrictie.

*Zeer zelden*

Incontinentie.

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Irreversibele infertiliteit na vincristinebevattende chemotherapie komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

*Vaak*

Azoöspermie is waargenomen bij mannen die behandeld werden met een chemotherapiecombinatie bestaande uit vincristine en prednison met cyclofosfamide of mechlorethamine en procarbazine.

*Soms*

Amenorrhoe.

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Vaak*

Irritatie op de injectieplaats.

*Soms*

Koorts, flebitis, pijn, cellulitis en necrose. Deze symptomen kunnen ontstaan na irritatie van de vaatwand of na extravasatie tijdens de toediening.

*Zelden*

Hoofdpijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 13

wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering van vincristine leidt tot bovenstaande bijwerkingen, maar dan heviger. Bij kinderen jonger dan 13 jaar had overdosering met 10 maal de aanbevolen dosis fatale gevolgen. In deze patiëntengroep kunnen ernstige symptomen optreden met doseringen van 3 – 4 mg/m<sup>2</sup>. Volwassenen kunnen ernstige symptomen verwachten na toediening van enkelvoudige doses van 3 mg/m<sup>2</sup> of meer. De belangrijkste klinische symptomen van overdosering zijn abdominale pijn, neurotoxische effecten zoals areflexie, sensorische en motorische stoornissen, somnolentie, trombocytopenie, leukopenie en paralytische ileus.

### Behandeling

Er is geen antidotum bekend voor vincristinesulfaat. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Als blijkt dat er overdosering heeft plaatsgevonden moet de patiënt zorgvuldig gevolgd worden. De volgende maatregelen dienen overwogen te worden:

- de serumelektrolytenconcentraties en het vloeistofevenwicht moeten zorgvuldig gecontroleerd worden, en bij tekenen van een onjuiste ADH-secretie moet vloeistofrestrictie worden ingesteld
- toediening van een anticonvulsivum gedurende ten minste 1 week na overdosering
- gebruik van klysma's om ileus te voorkomen
- controle van het cardiovasculaire systeem
- controle van het bloed, waarna behandeld moet worden op basis van de waargenomen beenmergdepressie
- ook kan folinaat worden gebruikt. Aanbevolen wordt elke 3 uur 100 mg intraveneus toe te dienen gedurende 24 uur, gevolgd door toediening elke 6 uur gedurende ten minste 48 uur.

Aangezien slechts zeer kleine hoeveelheden van het geneesmiddel in dialyse terechtkomen, is hemodialyse bij overdosering waarschijnlijk niet effectief.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica - Vinca-alkaloïden en derivaten, ATC-code: L01CA02

Vincristinesulfaat is een zout van vincristine, een alkaloid uit de maagdenpalm, *Vinca rosea* Linn. Vinca-alkaloïden zijn klassieke 'spindle poisons', die zich binden aan de microtubulaire proteïne tubuline, en de cellen tijdens de metafase blokkeren door zowel de polymerisatie van tubuline en daarmee de vorming van microtubuli te voorkomen, als door de depolymerisatie van bestaande

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 14

microtubuli te stimuleren.

Vinca-alkaloïden kunnen dit proces op een aantal manieren beïnvloeden:

- door zich te binden aan een specifieke plaats van tubuline en door een tubuline-alkaloïd-aggregatiecomplex te vormen;
- door zich te binden aan een plaats van tubuline met hoge affiniteit, die is geïncorporeerd in microtubuli, en door een verdere incorporatie van tubuline in de bestaande microtubuli te remmen;
- door zich te binden aan plaatsen op de wand van de microtubuli met lage affiniteit die de scheiding van protofilamenten veroorzaken.

Vincristine kan ook andere cellulaire systemen beïnvloeden, zoals de RNA- en DNA-synthese, cyclisch AMP, biosynthese van lipiden en van calmoduline afhankelijk  $Ca^{2+}$ -transport-ATPase.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### **Distributie**

Na intraveneuze injectie wordt vincristine snel uit het serum geklaard. Binnen 15 - 30 minuten wordt meer dan 90% van het geneesmiddel gedistribueerd van het serum naar de weefsels en andere bloedcomponenten. Het distributievolume is  $8,4 \pm 3,2$  l/kg bij steady-state.

Twintig minuten na intraveneuze toediening is vincristine voor meer dan 50% gebonden aan bloedcomponenten, vooral aan de bloedplaatjes, die hoge concentraties tubuline bevatten.

Na een intraveneuze bolusinjectie lijkt slechts een zeer geringe hoeveelheid door te dringen in de cerebrospinale vloeistof. Desondanks kan vincristine bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel veroorzaken.

### **Biotransformatie**

Vincristine lijkt een uitgebreid metabolisme te ondergaan, waarschijnlijk in de lever door het microsomale enzymstelsel cytochroom P450, waaronder CYP3A.

### **Eliminatie**

Analyse van het plasma toont aan dat de plasma-eliminatie van vincristine na een snelle intraveneuze toediening het best omschreven kan worden als een trifasisch model. De aanvankelijke, gemiddelde en uiteindelijke halfwaardetijden zijn resp. 5 minuten, 2,3 uur en 85 uur (spreiding 19 - 155 uur).

De plasmaklaring verloopt traag, en daarom moeten er tussen de behandelperioden tussenpozen van ten minste een week in acht worden genomen om cumulatieve toxiciteit te voorkomen.

De lever is het belangrijkste excretieorgaan; ongeveer 80% van de geïnjecteerde dosis wordt in de feces uitgescheiden en 10 - 20% in de urine.

### **Patiënten met leverfunctiestoornissen**

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is het metabolisme vermoedelijk verminderd, en daardoor ook de excretie van vincristine, met een verhoogde kans op toxiciteit tot gevolg. Zonodig moet de dosering worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 15

#### **Pediatische patiënten**

Bij kinderen bestaat er een grotere inter- en intraindividuele variatie in de farmacokinetische parameters zoals de klaring, het distributievolume en de eliminatiehalfwaardetijd. De plasmaklaring bij kinderen is meestal groter dan die bij volwassenen of zuigelingen, maar het is niet zeker dat tijdens de kindertijd de klaring van vincristine afneemt met de leeftijd.

#### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij preklinisch onderzoek bleek vincristine teratogeen te zijn. Bovendien werden bij dieronderzoek naar de reproductietoxiciteit bijwerkingen waargenomen op de fertiliteit en de embryotoxiciteit. Bij onderzoek naar de chronische toxiciteit werden bijwerkingen waargenomen zoals neurotoxiciteit, remming van de spermatogenese, myelosuppressie en gastro-intestinale toxiciteit. Bij onderzoek naar de genotoxiciteit bleek vincristine chromosoomafwijkingen, aneuploidie en polyploidie te kunnen veroorzaken. Er zijn geen andere relevante gegevens uit preklinisch onderzoek.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol

Zwavelzuur (voor aanpassing van de pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacon vóór openen*

2 jaar

*Na verdunning*

De chemische en fysische stabiliteit van de oplossing voor injectie of infusie is vastgesteld op 48 uur bij 2-8°C of 24 uur bij 15 tot 25°C en na verdunning in een concentratie van 0,01 tot 0,1 mg/ml in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie of in 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie.

Uit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de

## Gerenvooidere versie

### VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML oplossing voor injectie

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

##### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juni 2024

Bladzijde : 16

gehanteerde gebruiksstermijn en condities voorafgaande aan de toediening, en deze mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren en vervoeren in de koelkast (2°C – 8°C).

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Kleurloze type I glazen injectieflacon met broombutylrubber stop, aluminium afsluiting en polypropyleen klikdop die 1, 2 of 5 ml oplossing bevat.

##### Verpakkingsgrootten

Een flacon met 1 ml oplossing voor injectie.

Een flacon met 2 ml oplossing voor injectie.

Een flacon met 5 ml oplossing voor injectie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

##### *Inspectie voorafgaande aan het gebruik*

Er mogen alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes worden gebruikt. Het product mag niet gebruikt worden als de verpakking is beschadigd.

##### *Gebruik en verwijdering*

Injecteerbare oplossingen van cytotoxische geneesmiddelen moeten bereid worden door getraind personeel dat bekend is met de gebruikte geneesmiddelen, in omstandigheden waarin de bescherming van de omgeving wordt gegarandeerd, en vooral bescherming van het personeel dat met de geneesmiddelen omgaat. Zwangere medewerkers mogen niet met vincristine in contact komen.

Ieder contact met de vloeistof moet vermeden worden. De oplossingen dienen bereid te worden in een speciale ruimte waar roken, eten en drinken verboden zijn. Tijdens de bereiding moet een strikt aseptische werktechniek worden toegepast; als beschermende maatregelen moeten handschoenen, een mondkapje, een veiligheidsbril en beschermende kleding worden gedragen. Het gebruik van een LAF-kast met een verticale stroomrichting wordt aanbevolen. Tijdens de toediening moeten handschoenen worden gedragen. Bij de afvalverwerking moet rekening gehouden worden met de aard van dit geneesmiddel.

Als de oplossing in contact komt met de huid, de slijmvliezen of de ogen moeten deze onmiddellijk grondig met water worden gespoeld.



**Gerenvooidere versie**

**VINCRISTINESULFAAT TEVA 1 MG/ML  
oplossing voor injectie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 13 juni 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

Extravasatie dient vermeden te worden. Als extravasatie toch optreedt moet de injectie onmiddellijk gestopt worden, en de eventueel resterende dosis dient in een andere vene te worden geïnjecteerd. Lokale injectie van hyaluronidase 250 IE/ml (1 ml subcutaan rond de laesie en matige warmteapplicatie op de plek waar de extravasatie optrad) kan helpen het geneesmiddel te dispergeren en het ongemak en de eventuele cellulitis tot een minimum beperken. Op de afdeling waar vincristinesulfaat wordt toegediend moet de cytostatica-extravasatieset van het ziekenhuis beschikbaar zijn.

Met ontlasting en braaksel moet voorzichtig worden omgegaan.

Een kapotte verpakking moet met dezelfde voorzichtigheid behandeld worden en dient beschouwd te worden als verontreinigd afval. Schadelijk afval moet verbrand worden in harde afvalbakken met de juiste etiketten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 100081

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 23 september 2024

0624.10v.FN