

VINCRISTINA

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Flacone da 1 mg/ml- Ogni flacone di prodotto contiene:

Principio attivo: vincristina solfato 1 mg.

FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

La Vincristina 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 reticolosarcoma; altre neoplasie come il neuroblastoma, il tumore di Wilms ed il rabdomiosarcoma.

Posologia e modo di somministrazione

Si deve porre particolare attenzione nel calcolare e nel somministrare la dose di Vincristina perché il sovradosaggio può avere conseguenze molto gravi o mortali. Il farmaco si somministra per via endovenosa *ad intervalli settimanali*.

Nei bambini la dose usuale di Vincristina 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.

Negli adulti la dose normale è di 1,4 mg/m². Una riduzione del 50% della dose di Vincristina viene raccomandata nei pazienti con valori di bilirubina diretta superiore a 3 mg/100 ml.

La Vincristina non deve essere somministrata a pazienti che ricevono radioterapia che includa l'area epatica. Somministrando la Vincristina in combinazione con la L-asparaginasi, la Vincristina deve essere somministrata da 12 a 24 ore prima dell'enzima, al fine di minimizzare la tossicità acuta. La somministrazione di L-asparaginasi effettuata prima di quella della Vincristina può ridurne la clearance epatica.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza e allattamento.

Non deve essere somministrata per via intratecale.

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

Forma demielinizzante della malattia di Charcot-Marie-Tooth.

Non dovrebbe essere somministrata a pazienti con infezioni batteriche in atto.

Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La Vincristina deve essere impiegata esclusivamente per via endovenosa. Deve essere inoltre iniettata da personale esperto nella somministrazione di vincristina solfato.

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

Le siringhe che contengono Vincristina, preparate estemporaneamente dal personale devono essere etichettate con la seguente scritta: "Non rimuovere la protezione fino al momento dell'iniezione. La somministrazione intratecale è fatale. Solo per uso endovenoso".

Il prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed 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 richiede molta cautela.

Nei casi in cui il sistema nervoso centrale è interessato dal processo leucemico, ed in considerazione del fatto che la Vincristina non oltrepassa in maniera adeguata la barriera ematoencefalica, può essere necessario ricorrere ad associazioni con altri farmaci o schemi di terapia. Particolare attenzione deve essere prestata ai dosaggi ed agli effetti neurologici che possono manifestarsi quando la Vincristina viene somministrata a pazienti con preesistenti malattie neuromuscolari e quando vengono impiegati altri farmaci dotati di potenziale neurotossicità.

Trattamento di emergenza per accidentale somministrazione intratecale

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 ristretto numero di pazienti, la paralisi che mette in pericolo la vita e la successiva morte fu scongiurata ma ebbe come conseguenza gravissime sequele neurologiche e, in seguito, una guarigione limitata.

Con riferimento a casi pubblicati sul trattamento di sopravvivenza effettuato, se vincristina solfato viene erroneamente somministrato per via intratecale, il seguente trattamento deve essere iniziato immediatamente dopo l'iniezione.

1. Rimozione della maggiore 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. È 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.

Quantunque possano non essere essenziali, in aggiunta sono state attuate anche le seguenti misure:

- Sono stati somministrati 10 g di acido glutammico per via endovenosa nell'arco delle 24 ore, seguiti da 500 mg tre volte al giorno per via orale per 1 mese.
- Acido folinico per via endovenosa è stato somministrato inizialmente come bolo di 100 mg, poi infuso ad una velocità di 25 mg/h per 24 ore, quindi somministrato in boli di 25 mg ogni 6 ore per la durata di una settimana.
- La piridossina è stata somministrata a dosi di 50 mg ogni 8 ore mediante infusione endovenosa della durata di oltre 30 minuti.

Non sono chiari i loro ruoli nel determinare una riduzione della neurotossicità.

È estremamente importante che l'ago od il catetere endovenoso siano correttamente posizionati prima della somministrazione di Vincristina. Lo stravasamento del farmaco nei tessuti può essere irritante. Se ciò si verificasse, l'iniezione deve essere interrotta immediatamente e la parte della dose rimanente deve essere iniettata in un'altra vena.

Un'infiltrazione locale con ialuronidasi e l'applicazione di impacchi caldi nella zona del versamento possono favorire la dispersione del farmaco, minimizzare il fastidio e la possibilità di una flogosi del tessuto sottocutaneo.

È necessario fare la massima attenzione per evitare la contaminazione degli occhi alle concentrazioni di Vincristina impiegate per uso clinico. In caso di contaminazione accidentale si può verificare irritazione grave e, se il farmaco è stato somministrato sotto pressione, anche delle ulcerazioni corneali. L'occhio deve essere lavato immediatamente ed in modo completo.

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.

In alcuni soggetti, a seguito della somministrazione di Vincristina, si può avere una riduzione delle piastrine e dei leucociti, particolarmente in quei casi in cui terapie precedenti abbiano già ridotto la funzione midollare. Pertanto, è necessario eseguire una conta leucocitaria prima di ogni dose.

Iperuricemia può manifestarsi acutamente nel corso della remissione indotta di una leucemia acuta: i livelli uricemici debbono essere determinati frequentemente durante le prime tre o quattro settimane di trattamento, in modo da evitare una nefropatia urica.

Interazioni

È stato riportato che la contemporanea somministrazione orale od endovenosa di fenitoina e combinazioni di polichemioterapia includenti Vincristina riducono i livelli plasmatici dell'anticonvulsivante e diminuiscono la soglia per le convulsioni. L'aggiustamento del dosaggio dovrebbe essere basato sul monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina. Il contributo della Vincristina 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.

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

Può verificarsi una dispnea progressiva che richiede una terapia a lungo termine. La Vincristina non dovrebbe essere più somministrata.

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, la Vincristina non deve essere miscelata con nessun altro liquido eccetto che la soluzione fisiologica o glucosata.

Gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il farmaco va somministrato in caso di effettiva necessità e sotto il controllo del Medico.

La Vincristina può causare danni al feto. Somministrando il farmaco ad una donna gravida o se una donna diviene gravida nel corso di un trattamento con Vincristina bisogna fornire adeguate informazioni sul danno potenziale che il feto può ricavarne. Le donne in età feconda debbono essere avvisate ed evitare la gravidanza.

La Vincristina 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 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.

Non è noto se il farmaco viene escreto con il latte. Nel caso di allattamento al seno, la somministrazione di Vincristina è controindicata.

Effetti sulla guida e sull'uso di macchine

Non sono noti effetti sfavorevoli sulle capacità di guida e sull'uso di macchinari, tuttavia si presume che il farmaco possa potenzialmente generarli.

Effetti indesiderati

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

Tra le manifestazioni più comuni vi è l'alopecia; tra quelle più fastidiose vi sono i disturbi neuromuscolari.

Somministrando la Vincristina 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.

Ipersensibilità: casi rari di reazioni di tipo allergico quali anafilassi, rash ed edema correlabili alla Vincristina, sono stati osservati in pazienti trattati con regimi polichemioterapici contenenti Vincristina.

Manifestazioni neuromuscolari: gli effetti indesiderati a carico del sistema neuro-muscolare si sviluppano frequentemente seguendo una sequenza caratteristica. Inizialmente si manifestano soltanto ipoestesia e parestesie.

Con la prosecuzione del trattamento possono apparire dolori neuritici ed ancora più tardi difficoltà motorie e perdita dei riflessi tendinei profondi, paralisi flaccida dei piedi, atassia e manifestazioni a carico dei nervi cranici, tra cui paresi isolate e/o in particolare paralisi della muscolatura, che possono verificarsi in qualsiasi distretto anche in assenza di un'insufficienza motoria. La muscolatura extraoculare e laringea sono i distretti più frequentemente interessati. Sono stati riportati inoltre dolori mascellari, faringei, della ghiandola parotide, ossei, lombari, degli arti e muscolari, anche gravi. Non esistono farmaci od altre sostanze che possono di per sé prevenire od ovviare alla sintomatologia neuromuscolare indotta dalla Vincristina. Negli adulti sono state notate convulsioni frequentemente associate ad ipertensione e nei bambini convulsioni seguite da coma. In tali casi si suggerisce la somministrazione di una dose anticonvulsivante di fenobarbital.

Sono state descritte cecità corticale transitoria ed atrofia ottica con cecità.

Manifestazioni endocrine: la sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico ipofisario è stata osservata raramente in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con Vincristina. Il miglioramento della iponatremia e della perdita renale di sodio si ottengono con la restrizione dell'apporto di liquidi.

Manifestazioni gastrointestinali: stitichezza, crampi addominali, perdita di peso, nausea, vomito, anoressia, ulcerazioni buccali, diarrea, ileo paralitico, necrosi intestinale con o senza perforazione; la stitichezza può manifestarsi con ritenzione fecale nel tratto superiore del colon e, all'esame obiettivo, il retto può risultare 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 seguano un regime dietetico. Nel bambino, può svilupparsi ileo paralitico che si risolve interrompendo la somministrazione di Vincristina e con terapia sintomatica. La sintomatologia può simulare l'addome acuto.

Genito-urinari: poliuria, disuria e ritenzione urinaria per atonia vescicale. Nei soggetti anziani, la terapia con farmaci che causano ritenzione urinaria dovrebbe essere interrotta nei primi giorni dopo la somministrazione di Vincristina.

Cardiovascolari: ipertensione ed ipotensione arteriosa. Regimi polichemioterapici contenenti Vincristina in pazienti che erano stati trattati con irradiazione mediastinica sono risultati associati a coronaropatia ed infarto del miocardio, anche se non è stato stabilito un rapporto di causalità.

Polmonari: dispnea acuta e broncospasmo grave sono stati riportati a seguito della somministrazione degli alcaloidi della Vinca. Queste reazioni si sono verificate più frequentemente quando l'alcaloide della Vinca veniva somministrato in combinazione con mitomicina-C. L'inizio può aver luogo entro pochi minuti o diverse ore dalla somministrazione dell'alcaloide della Vinca, e fino a due settimane dopo la dose di mitomicina C. Può verificarsi una dispnea progressiva che richiede terapia a lungo termine. La Vincristina non deve più essere somministrata.

Ematologici: la grave depressione del midollo osseo non costituisce generalmente un fattore che limita la dose. Comunque, sono state osservate anemia, leucopenia e trombocitopenia. Se la trombocitopenia è presente al momento in cui si inizia la terapia con Vincristina, può anche migliorare prima che si manifesti una remissione midollare.

Pelle: alopecia e rash.

Altri: febbre, cefalea.

Sovradosaggio

Segni e sintomi

Gli effetti indesiderati sono correlati alla dose di Vincristina.

A seguito di dosi di Vincristina 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 per dosaggi di 3-4 mg/m².

Negli adulti si possono prevedere sintomi gravi dopo una singola dose di 3 o più mg/m² (vedi "Effetti indesiderati").

Trattamento

Per la terapia di supporto si consiglia di:

1. prevenire gli effetti collaterali 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;
3. prevenire l'ileo paralitico con enteroclistma o lassativi o decompressione del tratto gastroenterico, quando necessario;
4. monitorare il sistema cardiovascolare;
5. 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 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. Qualora questa dovesse verificarsi, lo stomaco dovrebbe essere svuotato ed in seguito dovrebbe essere somministrato, per via orale, carbone attivo ed un lassativo.

In considerazione del fatto che solo piccole quantità di farmaco sono riscontrabili nel liquido di dialisi, l'emodialisi non sembra utile nei casi di sovradosaggio.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Proprietà farmacodinamiche

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

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.

La Vincristina viene eliminata prevalentemente per via biliare, ed in piccola quantità per via renale; pertanto, l'80% circa della dose di Vincristina 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.

Dati preclinici di sicurezza

L'effetto teratogeno e l'embrioletalità 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 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.

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Lista degli eccipienti

Metil parabeni e propil parabeni, mannitolo, acido acetico e sodio acetato, acqua per preparazioni iniettabili.

Incompatibilità

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

Validità

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

Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato in frigorifero (fra +2 °C e +8 °C).

Contenitore e confezioni

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.

Istruzioni per l'uso

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 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 (vedi "Interazioni").

NUMERO DI AUTORIZZAZIONE

Vincristina 1 mg/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: AIC n. 020782037

DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O RINNOVO

Gennaio 1997.

TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO IL DPR 309/90

///

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

///

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2003

RAGIONE SOCIALE DEL TITOLARE AIC

CRINOS S.p.A.
Via Pavia, 6 - 20136 Milano