

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oncovin 1 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vinkristiinisulfaatti 1 mg/ml

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218) ja propyyliiparahydroksibentsoaatti (E216).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. Vain i.v.-käyttöön.  
Oncovin-injektioneste on kirkas, väritön liuos.

Lioksen pH on 3,5–5,5.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutti leukemia. Myönteisiä tuloksia on saatu hoidettaessa akuuttia lymfaattista leukemiaa, kantasoluleukemiaa, akuuttia myelooista leukemiaa sekä leukeemistunutta lymfosarkomaa.

Vinkristiini on osoittautunut hyödylliseksi kombinoituna muihin solunsalpaajiin hoidettaessa Hodgkinin tautia, malignia lymfoomaa (lymfosyytti-, mixed cell- ja histiosyyttilymfoomaa sekä erilaistumatonta ja diffuusia lymfoomaa), rhabdomyosarkomaa, neuroblastoomaa, osteogeenista sarkomaa, mycosis fungoidesta, Ewingin sarkomaa, rintasyöpää, malignia melanoomaa, keuhkon pienisoluista karsinoomaa ja lapsuusiän gynekologisia kasvaimia.

Hyvä hoitovaste on saatu myös useiden pediatristen maligniteettien kombinaatiohoidosta.

Pysyviä remissioita on saatu myös idiopaattisessa trombosytopenisessa purpurassa, kun tauti ei ole reagoinut splenektomiaan ja steroidihoitoon. Tämä hoitovaste näkyy jo 3–6 annoksen jälkeen tai sitten tällä lääkkeellä ei päästä lainkaan remissioon ITP:ssa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Oncovinia antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinkristiinin käyttöön.

##### Annostus

Neurotoksisuus näyttää olevan suhteessa annoksen suuruuteen. Tarvittava annos on laskettava ja annettava huolellisesti. Yliannostuksella voi olla fataalit seuraukset. Tavallinen aikuisten annos on 1,4 mg/m<sup>2</sup>.

##### *Pediatriset potilaat*

Tavallinen lasten annos on 2 mg/m<sup>2</sup>. Alle 10-kiloisten lasten aloitusannos on 0,05 mg/kg annosteltuna kerran viikossa.

Annos on puolitettava, jos seerumin bilirubiiniarvo on > 50 µmol/l.

#### Antotapa

*Ainoastaan i.v. -käyttöön. Oncovinin intratekaalinen antotapa on fataali.*

Oncovin-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Laskettu Oncovin-määrä annetaan suonensisäisesti kerran viikossa. Oncovin-liuos voidaan myös injisoida infuusioletkuun tiputuksen aikana (9 mg/ml natriumkloridiliuos tai 50 mg/ml glukoosiliuos).

Injektion tulee kestää noin minuutin. Annettavan liuoksen pitää olla kirkas.

#### **Huomautus:**

On tärkeää valita injisointiin mahdollisimman suuri laskimo ja varmistua siitä, että neula on asianmukaisesti laskimossa ennen Oncovinin injisointia. Jos lääkettä joutuu ympäröivään kudokseen i.v.-annon aikana, seurauksena on voimakas ärsytys, minkä vuoksi injektio on keskeytettävä heti. Mahdollinen jäljellä oleva lääkemäärä annetaan toiseen laskimoon. Paikallinen hyaluronidaasi-injektio ja injektiokohdan lämmittäminen helpottavat lääkkeen jakautumista ja niiden katsotaan vähentävän kipua ja selluliitin mahdollisuutta.

Onkolyttisten aineiden käsittelyssä noudatetaan annettuja ohjeita.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vinkristiiniä ei tule antaa samanaikaisesti sädehoidon kanssa, mikäli maksa on hoitokentässä.

Leukopeniariskin takia kehotetaan sekä lääkäreitä että potilasta tarkkailemaan komplisoivan infektion oireita. Vaikka potilaalla jo mahdollisesti oleva leukopenia ei ole kontraindikaatio, on annos ja antoväli tarkkaan harkittava.

Maksan vajaatoiminnassa suositellaan varovaisuutta Oncovinia käytettäessä.

Charcot-Marie-Tooth -syndrooma (myeliinikatomuoto).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Varoitus.* Oncovinia antavan henkilön tulee olla perehtynyt vinkristiinin käyttöön.

*Ainoastaan i.v. -käyttöön. Oncovinin intratekaalinen antotapa on fataali.*

Oncovinia sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Mikäli Oncovin-injektionestettä on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, välittömät neurokirurgiset toimenpiteet ovat välttämättömiä, jotta voitaisiin estää kehittyvä, kuolemaan johtava halvaus. Kuitenkaan vain harvoin hengenvaarallinen halvaus ja sitä seuraava kuolema on voitu estää ja silloinkin vakavin, pysyvin neurologisin puutosoirein.

Tapauskuvauksissa on käytetty Ringerin laktaattiliuosta, joka voidaan korvata 9 mg/ml natriumkloridiliuksella.

Niiden julkaistujen tapauskuvausten perusteella, joissa vinkristiiniä on annettu erehdyksessä intratekaalisesti, **tulee aloittaa välittömästi seuraavat toimenpiteet:**

1. Poistetaan lannepiston kautta niin paljon selkäydinnestettä kuin mahdollista.

2. Epiduraalikatetrin kautta, joka on asetettu subaraknoidaalitilaan alkuperäisen lannepiston suhteen ylempään nikamaväliin, aloitetaan huuhtonta Ringerin laktaattiliuksella. Niin pian kuin tuoretta jääplasmaa on saatavilla, huuhtelua jatketaan Ringerin laktaattiliuksella, johon 1 litraan on sekoitettu 25 ml jääplasmaa.
3. Neurokirurgin toimesta asetetaan katetri aivojen sivukammioon, jonka kautta jatketaan Ringerin laktaattiliuksen antoa ja huuhtelunesteen annetaan poistua lannepistolla asetetun katetrin läpi suljettuun volyymimittauksella varustettuun systeemiin.

Pelkkää Ringerin laktaattiliusta annetaan jatkuvana infuusiona nopeudella 150 ml/t. Kun jääplasma on lisätty Ringerin laktaattiliukseen, infuusion antonopeus on 75 ml/t. Huuhtelunopeus pyritään säätämään sellaiseksi, että selkäydinnesteen proteiinipitoisuus on 1500 mg/l.

Seuraavia hoitotoimenpiteitä on käytetty, joskaan ne eivät ehkä ole välttämättömiä:

10 g glutamiinihappoa on annettu i.v. 24 tunnin jatkuvana infuusiona ja sen jälkeen oraalisesti 500 mg 3:sti päivässä kuukauden ajan. Foolihappoa on annettu 100 mg i.v. kertainjektiona ja sen jälkeen infuusiona 25 mg/t 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen foolihapon antoa on jatkettu 25 mg:n kertainjektiona joka 6. tunti viikon ajan. Pyridoksiinia on annettu 50 mg:n infuusiona 30 minuutin aikana 8 tunnin välein. Näiden merkitys neurotoksisuuden lieventämisessä on epäselvä.

Ennen hoidon aloittamista on potilasta tai hänen vanhempiaan informoitava mahdollisista haittavaikutuksista.

Vinkristiinihoidon yhteydessä on kuvattu akuuttia virtsahapponefropatiaa, jota voi esiintyä onkolyyttien käytön yhteydessä. Seerumin virtsahapon akuutti kohoaminen voi ilmetä akuutin leukemia remission alkuvaiheessa. Siksi on tärkeää seurata 3–4 ensimmäisen hoitoviikon aikana seerumin virtsahappopitoisuutta ja nestetasapainoa sekä ylläpitää virtsaneritystä sopivalla tasolla virtsahapponefropatian estämiseksi.

Joissakin tapauksissa voi alkalin antaminen olla suositeltavaa, jolla lisätään uraatin liukoisuutta virtsassa.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Keskushermostoleukemiaa on raportoitu potilailla, joiden leukemia on muuten menestyksellisesti hoidettu vinkristiinillä. Tämä viittaa siihen, että vinkristiini ei penetroidu selkäydinnesteeseen.

Jos potilaalla on keskushermostoleukemia, tarvitaan todennäköisesti yhdistelmähoitoa, koska vinkristiini ei läpäise veriaivoestettä riittävästi.

Jos potilaalla ilmenee leukopeniaa tai komplisoitu infektio, seuraavan annoksen siirtämistä tulee harkita.

Jos potilaalla on neuromuskulaarisairaus tai hän saa yhdistelmähoitoa potentin neurotoksisen aineen kanssa, annoksen kokoon ja haittavaikutuksiin tulee kiinnittää erityistä huomiota.

Jos vinkristiiniä joutuu silmään, voi tästä seurata vakava ärsytysreaktio. Mikäli vinkristiiniä joutuu silmiin, on silmiä huuhteltava välittömästi runsaalla vedellä.

Joillakin potilailla voi valkoisten verisolujen tai verihitaleiden määrä laskea, etenkin jos aiempi terapia tai sairaus on heikentänyt luuytimen toimintaa. Siksi ennen jokaista annosta tulisi selvittää valkoisten verisolujen määrä.

Yhdistelmähoidon jälkeen murrosiän ohittaneilla saattaa ilmetä amenorreaa tai atsoospermiaa.

Yhdistelmähoidon lopettamisen jälkeen palautumiseen saattoi mennä joillakin potilailla useita kuukausia.

Sytostaattien yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on harvoin raportoitu allergisia reaktioita, kuten anafylaksiaa ihottumaa ja turvotusta, jotka on ajallisesti yhdistetty vinkristiiniin.

Vinkristiinihoidosta aiheutuvaan ummetukseen on syytä varautua ennaltaehkäisevin toimin.

Oncovin sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa yliherkkyysoireita (mahdollisesti viiveellä), erityisesti bronkospasmeja.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Akuuttia hengenahdistusta sekä bronkospasmia on raportoitu vinka-alkaloidien annostuksen jälkeen. Näitä reaktioita on ilmennyt useimmiten, kun vinka-alkaloideja on käytetty yhdessä mitomysiini-C:n kanssa. Tehokkaat ja nopeat toimenpiteet voivat olla tarpeen etenkin, jos potilaalla on aikaisemmin ollut keuhkojen toiminnan vajausta. Reaktio voi alkaa minuutteja tai useita tunteja vinkainjektion jälkeen ja se voi ilmetä jopa 2 viikon kuluttua mitomysiiniannoksen jälkeen. Seurauksena voi olla pitkäaikaista hoitoa vaativa hengenahdistus eikä seuraavaa vinkristiiniannosta suositella.

Fenytoiinin ja onkolyyttien samanaikainen käyttö lisää kouristuskohtausten mahdollisuutta. Fenytoiiniannoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen vinkristiinihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkettä, joka metaboloituu sytokromi P450-isoentsyymiperheen-CYP 3A kautta ja potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Vinkristiiniin ja itrakonatsolin (tunnettu inhibiittori) samanaikaisen käytön on raportoitu pahentavan neuromuskulaarisia haittavaikutuksia.

Kun vinkristiiniä käytetään yhdessä L-asparaginaasin kanssa, vinkristiini tulee antaa 12-24 tuntia ennen L-asparaginaasia toksisuuden minimoimiseksi, sillä L-asparaginaasin anto ennen vinkristiiniä voi hidastaa vinkristiinin maksapuhdistumaa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Vinkristiini voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskauden aikana. Siksi sen käyttöä on vältettävä raskauden aikana. Vinkristiiniä ei ole olemassa kontrolloituja raskaudenaikaisia tutkimuksia. Potilasta on informoitava mahdollisista sikiölle aiheutuvista vaaroista, jos vinkristiiniä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi vinkristiinihoidon aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö vinkristiini äidinmaitoon, koska riittävää tutkimustietoa ei ole käytettävissä. Koska useat lääkeaineet kulkeutuvat äidinmaitoon ja on olemassa vaara, että vinkristiini aiheuttaa haittavaikutuksia imeväiselle, on tehtävä päätös joko lääkityksen tai imetyksen lopettamisesta huomioiden hoidon tarpeellisuus äidille.

### Hedelmällisyys

Hoidettaessa naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, heitä pitäisi neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä hoidon aikana.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vinkristiini on voimakkaasti vaikuttava lääkeaine. Ennen lääkkeen antoa potilasta on varoitettava vinkristiinin mahdollisista haittavaikutuksista.

## 4.8 Haittavaikutukset

Pienillä annoksilla esiintyy harvoin vakavia haittavaikutuksia. Annoksen ollessa suuri ja/tai hoitoajan ollessa pitkä, haittavaikutuksia voi esiintyä, joista hiustenlähtö ja neuromuskulaariset häiriöt ovat tavallisimpia. Neuromuskulaariset häiriöt alkavat tavallisesti parestesioina ja neuriittikipuina, mutta voivat kehittyä vaikeiksi motorisiksi häiriöiksi.

Osa haittavaikutuksista, kuten leukopenia, neuriittikivut ja ummetus ilmenevät viikoittaisen kerta-annoksen jälkeen. Annosta pienennettäessä oireet lievenevät tai häviävät noin 6 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta lukuunottamatta neuromuskulaarisia haittavaikutuksia, jotka voivat kestää pitempään. Haittavaikutusten vakavuus näyttää voimistuvan, jos viikoittainen lääke annetaan jaettuina annoksina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä ja käyttäen seuraavaa esiintymistiheysluokitusta: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tutkimukset	<i>Melko harvinainen:</i> painonlasku <i>Tuntematon:</i> virtsahapon nousu veressä ja virtsassa
Sydän	<i>Tuntematon:</i> sydänvaikutuksia, kuten infarkti, angina pectoris, ohimeneviä muutoksia EKG:ssä, jotka liittyvät koronaariiskemiaan <sup>1</sup>
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> leukopenia <i>Yleinen:</i> trombosytopenia, anemia, vaikutuksia verihiiutaleisiin ja punasoluihin <i>Tuntematon:</i> ohimenevä trombosytoosi
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> neuromuskulaariset vaivat <sup>2</sup> , neuropatia, johon liittyy kosketusarkuus, sormien ja varpaiden tunnottomuus, neuropaattinen kipu, syvien jänneheijasteiden häviäminen, lihasheikkous, ataksia ja pareesi, kävelyvaikkeudet <i>Yleinen:</i> motoriset vaikkeudet, pohjehermon pareesi, pyörtyys, kasvohermon tai äänihuulten halvaantuminen <i>Melko harvinainen:</i> keskushermostohäiriöt, johon liittyy tajunnan menetys, kooma, enkefalopatia, päänsärky ja kouristukset varsinkin lapsilla
Silmät	<i>Hyvin yleinen:</i> ptosis <i>Yleinen:</i> aivohermohalvaus ekstraokulaarilihaksissa <i>Harvinainen:</i> ohimenevä kortikaalinen sokeus, kaksoiskuvat, optinen neuropatia, optikusatrofia ja sokeus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Harvinainen:</i> keskipitkä tai pysyvä kuulon alentuminen (osittainen tai täydellinen kuuroutuminen) <sup>3</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen:</i> käheys <i>Harvinainen:</i> kurkkukipu <i>Melko harvinainen:</i> vakava bronkospasmi ja akuutti hengenahdistus <sup>4</sup>
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> ummetus, vatsakipu ja -kouristukset, pahoinvointi, oksentelu <sup>5</sup> <i>Yleinen:</i> ripuli, paralyttinen ileus <i>Melko harvinainen:</i> suun limakalvon tulehdus ja haavaumat, mahasuolikanavan verenvuoto, perforaatio ja/tai nekroosi <i>Harvinainen:</i> haimatulehdus <i>Tuntematon:</i> korvasyylkirauhaseen liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinainen:</i> polyuria, dysuria, virtsaretentio, virtsarakon atonia ja virtsainkontinenssi
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen:</i> hiusten lähtö, mikä yleensä on reversiibeli <i>Yleinen:</i> ihottuma <i>Harvinainen:</i> selluliitti, auringonvalolle herkistyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> leukakipu, myalgia, luukipu, selkäkipu, raajojen kipu
Umpieritys	<i>Harvinainen:</i> antidiureettisen hormonin (SIADH, Schwartz-Bartters -syndrooma) erityshäiriö, hyponatremia ja nesteretentio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<i>Hyvin yleinen:</i> ruokahaluttomuus <i>Tuntematon:</i> hyperurikemia, mikä voi johtaa munuaisvaurioon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Harvinainen:</i> sekundaarinen malignisairaus
Verisuonisto	<i>Melko harvinainen:</i> verenpaineen nousu tai lasku
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen:</i> ärsytys tai tulehdus injektio kohdassa <i>Melko harvinainen:</i> kuume <i>Harvinainen:</i> edeema
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> yliherkkyysoireet, kuten anafylaksia
Maksa ja sappi	<i>Harvinainen:</i> Budd-Chiaris -syndrooma (veno-oklusiivinen

	maksasyndrooma) erityisesti lapsilla
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>Tuntematon:</i> infertiliteetti sekä miehillä (atsospermia) että naisilla (amenorrhea) ja ne voivat olla pysyviä riippuen potilaan iästä ja käytetystä annoksesta, kiveskipu
Psykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i> agitaatio, hallusinaatiot <i>Harvinainen:</i> psykoosi, depressio, agitaatio, insomnia, sekavuus, hourailu

<sup>1</sup>Sepelvaltimosairauksia ja sydäninfarktia on raportoitu, erityisesti käytettäessä yhdistelmähoitoa muiden sytostaattien kanssa tai sädehoidon jälkeen.

<sup>2</sup>Neurologisten haittavaikutusten esiintyminen riippuu käytetystä annoksesta ja potilaan iästä. Neuromuskulaariset oireet alkavat usein parestesioina ja tuntohäiriöinä, ja hoidon jatkuessa voivat muuttua neuropaattiseksi kivuksi ja vakaviksi motorisiksi häiriöiksi. Vielä ei ole löydetty mitään lääkettä, joka auttaisi neurologisiin haittavaikutuksiin. Haittavaikutukset voivat kestää koko hoidon ajan, mutta yleensä häviävät muutaman viikon ja kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta. Joillakin potilailla neurologiset oireet saattavat kestää useita kuukausia hoidon jälkeen. Useissa kliinisissä julkaisuissa suositellaan, että neurologisten haittavaikutusten välttämiseksi vinkristiinisulfaatin annos ei saisi ylittää 2 mg:aa viikossa. Potilailla, joilla on neurologisia häiriöitä, on suurempi neurotoksisuuden vaara.

<sup>3</sup>Vinka-alkaloidihoito voi aiheuttaa vestibulaari- ja kuulohermon, 8. selkäydinhermon vaurioitumisen. Vaurio voi aiheuttaa osittaisen tai täydellisen kuuroutumisen, joka voi kestää kohtalaisen pitkään tai jäädä pysyväksi ja johon liittyy tasapainohäiriöitä, pyörrytystä, huimausta, silmävärve. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun vinkristiinisulfaattia käytetään yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa, jotka ovat ototoksisia, kuten platinayhdisteet.

<sup>4</sup>Nämä haittavaikutukset esiintyvät yleensä käytettäessä yhdistelmähoitoa mitomysiinin kanssa (ks. kohta 4.5). Haittavaikutukset voivat ilmaantua välittömästi tai viiveellä vinkristiinihoidon yhteydessä.

<sup>5</sup>Neuroviskeraalisesta vaurioista johtuen mahasuolikanavan haittavaikutuksia ovat ummetus, vatsakipu ja -kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja inkontinenssi. Ummetusta voidaan hoitaa tavallisella peräruiskeella ja laksatiiveilla. Koska ummetus vinkristiiniä käytettäessä voi johtua ulosteen pakkaantumisesta proksimaaliseen paksusuoleen, peräsuoli voi olla tuseerattaessa tyhjä. Koliikin kaltainen vatsakipu peräsuolen ollessa tyhjä voi johtaa lääkärin virhearvioon. Vatsan natiiviröntgenkuva on tällöin diagnostisesti hyödyllinen. Ummetuksen ennaltaehkäisy on suositeltavaa kaikilla vinkristiinisulfaattilla hoidettavilla potilailla. Paralyyttinen ileus häviää vinkristiinihoidon väliaikaisella keskeyttämisellä ja oireenmukaisella hoidolla. Paralyyttinen ileus voi esiintyä erityisesti lapsilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

Koska haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvia, myös liika-annoksen oireet ovat samoja, mutta ilmenevät voimakkaampina. Vakavia oireita voi ilmetä lapsilla annoksella 3-4 mg/m<sup>2</sup> ja aikuisilla yksittäisen 3 mg/m<sup>2</sup> tai suuremman annoksen yhteydessä. Alle 13-vuotiailla lapsilla on raportoitu kuolemantapauksia, kun käytettiin suositeltuihin annoksiin nähden 10-kertaisia annoksia.

## *Hoito*

Liika-annoksen hoitona voidaan käyttää

1. antidiureettisen hormonin häiriintyneestä erityksestä johtuvien oireiden hoitoa (nesterajoitus ja loopdiureetti)
2. antikonvulsivista lääkitystä sekä
3. peräruiskeita ileuksen estämiseksi. Lisäksi tulee seurata
4. sydämen toimintaa ja verenpainetta ja
5. määrittää verenkuvan päivittäin.

Lisäksi foolihappoa voidaan antaa 100 mg i.v. kolmen tunnin välein vuorokauden ajan ja sitten kuuden tunnin välein kahden vuorokauden ajan. Vinkristiinin kudospitoisuudet pysyvät korkeina vähintään seuraavat 72 tuntia.

Nopean kudoksiin sitoutumisen jälkeen suurin osa vinkristiinisulfaateista erittyy sappeen. Hemodialyysistä ei ole apua, koska dialyysissä on vain hyvin pieniä määriä vinkristiiniä. Haittavaikutukset voivat ilmetä voimakkaampina potilailla, joilla on maksasairaus, joka sinällään alentaa sapen eritystä.

Suun kautta nautitun vinkristiinin vaikutuksia ei tunneta ihmisellä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuttajat, vinka-alkaloidit, ATC-koodi: L01CA02

Vinkristiini on Vinca roseasta eristetty alkaloidi. Vinkristiinin vaikutusmekanismi ei täysin tunneta, mutta *in vitro* vinkristiini pysäyttää solujen jakautumisen metafasiin estämällä sukkularihmojen muodostumisen.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Jakautuminen

*Syöpäpotilailla tehtyjen tutkimusten perusteella* vinkristiini näyttää eliminoituvan kolmivaiheisesti nopean i.v.-injektion jälkeen. 15-30 minuutin kuluttua injektioista yli 90 % lääkeaineesta on jakautunut kudoksiin voimakkaasti, muttei irreversiibelisti. Jakaantumisvaiheen ensimmäinen puoliaika on 5 min, keskimmäisen vaiheen puoliintumisaika on 2,5 t ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 85 t (vaihteluväli 19-155 t).

Vinkristiini ei läpäise veriaivoestettä sanottavassa määrin.

#### Biotransformaatio

Vinkristiini metaboloituu pääasiassa maksan kautta. Se metaboloituu maksan sytokromi P450-isoentsyymiperheen CYP 3A:n kautta. Näiden entsyymien toimintaa inhiboivien lääkkeiden samanaikainen käyttö tai maksan toimintahäiriö saattavat heikentää ko. metaboliareittiä (ks. myös kohta 4.5).

#### Eliminaatio

Vinkristiini erittyy pääasiassa sappeen. Noin 80 % i.v.-annoksesta erittyy ulosteisiin ja 10-20 % virtsaan. Haittavaikutukset saattavat ilmetä voimakkaampina potilailla, joilla on sapen eritystä heikentävä maksasairaus.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Vinkristiinin mutageenisuutta ei ole voitu osoittaa vakuuttavasti *in vivo* eikä *in vitro* laboratorio-kokeilla.

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei todettu, kun vinkristiiniä annettiin intraperitoneaalista rotille ja hiirille, joskin tutkimuksessa populaatio oli pienehkö.

Pelkän vinkristiinin vaikutuksia ihmisen fertiilitettiin ei ole tutkittu sen jälkeen, kun vinkristiiniä on annettu maligniin sairauteen.

Kun vinkristiiniä on annettu kombinaatiohoidossa, jossa jotkut lääkkeet ovat olleet tunnetusti karsinogeenisia, potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia sekundääriskasvaimia. Vinkristiinin osuutta tähän kehitykseen ei ole ratkaistu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)

Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)

Etikkahappo ja natriumasetaatti pH:n säätämiseen

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Jos Oncovin-injektionestettä laimennetaan edelleen, laimennetun liuoksen pH:n pitää pysyä rajojen 3,5-5,5 rajojen sisällä. Laimennokseen sopivat ainoastaan steriili 9 mg/ml natriumkloridiliuos tai 50 mg/ml glukoosiliuos.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

#### *Ensimmäisen avaamisen jälkeen*

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu avaamisen jälkeen 14 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa. Muut säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### *Säilyvyys käyttökuntoon saattamisen jälkeen*

Vinkristiinisulfaatin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys infuusiopussissa on 3 vuorokautta 2–8 °C:ssa tai korkeintaan 25 °C:ssa sen jälkeen, kun se on laimennettu 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella pitoisuuteen 0,1 mg/ml – 0,01 mg/ml.

Mikrobiologisista syistä laimennettu infuusioliuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Avaamisen jälkeen: ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Oncovin-injektioneste, liuos on pakattu tyyppin I lasia olevaan injektiopulloon, jossa on kumitulppa. Kumitulppa on varmistettu alumiinirenkaalla ja muovisuojuksella.

Pakkauskoko: 1 x 1 ml (1 ml = 1 mg)



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

*Varoitus: Ainoastaan i.v. -käyttöön. Vinkristiinin intratekaalinen antotapa on fataali.*

Oncovin-injektionestettä sisältävään ruiskuun suositellaan merkintää: "Varoitus, vain i.v. -käyttöön, intratekaalinen antotapa on fataali".

Tarvittava annos on laskettava ja annettava huolellisesti. Yliannostuksella voi olla fataalit seuraukset. Oncovin 1 mg/ml on käyttövalmis injektioneste, joka voidaan tarvittaessa laimentaa ainoastaan steriiliin 9 mg/ml natriumkloridiliuokseen (0,9 %) tai 50 mg/ml glukoosiliuoksen (5 %) pitoisuusrajojen 0,01-1 mg/ml välille.

Edelleen laimennettu liuos säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä. Oncovin-injektionestettä ei saa käyttää liuksissa, joiden pH sekoituksen jälkeen on rajojen 3,5-5,5 ulkopuolella.

Sytostaattien käsittelyssä tulee noudattaa annettuja ohjeita, ks. myös käyttöohje.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stada Nordic ApS  
Marielundvej 46 A  
DK-2730 Herlev  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10046

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.8.1989/26.5.1997/30.10.2001/28.5.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.1.2018