

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VINCRISIN 1 mg/ml Injektionslösung, 1 mg
VINCRISIN 1 mg/ml Injektionslösung, 2 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vincristinsulfat 1 mg/ml
Eine Durchstechflasche mit 1 ml enthält 1 mg Vincristinsulfat.
Eine Durchstechflasche mit 2 ml enthält 2 mg Vincristinsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare bis hellgelbe Lösung, frei von Partikeln, die keine Gasblasen sind.
Der pH beträgt 3,5 – 5,5 und die Osmolarität beträgt ungefähr 600 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- als Monotherapie: bei akuter Leukämie.
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln: bei Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, Ewing-Sarkom sowie bei metastasierendem Mammakarzinom und Sarkom der Weichteile.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

VINCRISTIN IST AUSSCHLIESSLICH ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG GEEIGNET. BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH.

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Dosierung

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Berechnung der Dosis und bei der Verabreichung von Vincristin, da die Verabreichung einer zu hohen Dosis sehr schwere und sogar fatale Folgen haben kann.

Die übliche Dosierung bei Erwachsenen beträgt 1,4 mg/m² pro Woche.

Die Dosis darf nicht über das Niveau erhöht werden, das zu einem therapeutischen Nutzen führt. Im Allgemeinen dürfen individuelle Dosen nicht 2 mg überschreiten und die Zählung weißer Blutzellen muss vor und nach Verabreichung jeder Dosis erfolgen.

Im Falle einer Monotherapie werden die Injektionen wöchentlich wiederholt. Im Falle einer Kombination mit anderen Chemotherapeutika werden die Injektionen je nach dem Behandlungsprotokoll wiederholt. Meistens handelt es sich um monatliche Kuren.

Im Falle schwerer Neurotoxizität darf Vincristin nicht verabreicht werden, insbesondere im Falle einer Parese. Wenn die Beschwerden nach Abbruch der Verabreichung von Vincristin abnehmen, kann die Behandlung mit 50 % der Dosis wieder aufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder vertragen eine höhere Dosis: 1,5 - 2,0 mg/m² pro Woche.

Für Kinder, die 10 kg oder weniger wiegen, beträgt die übliche Anfangsdosis 0,05 mg/kg einmal pro Woche.

Besondere Populationen

Ältere Personen

Die normale Dosis für Erwachsene ist auch geeignet für ältere Personen.

Leberbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Leberbeeinträchtigung oder mit einem direkten Serumbilirubinwert über 3 mg/100 ml, wird eine Reduzierung der Vincristin-Dosis um 50 % empfohlen. Auf Grund des Lebermetabolismus und der biliären Ausscheidung von Vincristin, werden reduzierte Dosen bei Patienten mit obstruktiver Gelbsucht oder einer anderen Leberbeeinträchtigung empfohlen. Patienten mit einer Leberkrankheit, die eine Abnahme der Gallenausscheidung hervorruft, können eine Verstärkung der Schwere der Nebenwirkungen erfahren.

Art der Anwendung

VINCRISIN darf nur unter engmaschiger Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung mit zytotoxischen Produkten verabreicht werden.

VINCRISIN darf nur intravenös verabreicht werden. Die intrathekale Verabreichung führt zu fataler Neurotoxizität.

VINCRISIN kann intravenös durch eine Infusion oder als Bolusinjektion von mindestens 1 Minute durch den Schlauch einer laufenden Infusion verabreicht werden.

Achtung: Es ist extrem wichtig, dass die Nadel in der Vene richtig positioniert ist, bevor das Arzneimittel injiziert wird.

Infiltration von subkutanen Geweben soll sorgfältig vermieden werden. Extravasation während der intravenösen Verabreichung kann starke Schmerzen und schwere lokale Gewebeabbau verursachen. Siehe Abschnitt 4.4.

Zur Vorbeugung einer Gefäßreizung muss die Vene nach der Verabreichung von Vincristin gründlich durchgespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

VINCRISIN darf nicht verabreicht werden

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

- Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Vincristin oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, (wie die demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth-Syndroms).
- Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion.
- Bei Patienten mit Obstipation und drohendem Ileus, vor allem bei Kindern.
- Bei Patienten mit einer nicht behandelten Infektion ist die Behandlung zu verschieben.
- Als intrathekale Verabreichung.
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit der Chemotherapie bestrahlt werden und bei denen das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt, muss die Anwendung von Vincristin verschoben werden, bis die Strahlentherapie beendet ist.
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen geimpft werden.

Vorsicht ist ebenfalls geboten bei den in Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" aufgeführten Krankheiten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Zytostatikum VINCRISIN darf nur nach Rücksprache mit einem Facharzt oder auf Anweisung eines Facharztes mit Erfahrung auf dem onkologischen Gebiet verschrieben werden.

VINCRISTIN AUSSCHLIESSLICH ZUR INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG GEEIGNET. BEI ANDERER ANWENDUNGSART TÖDLICH.

Nach versehentlich intrathekaler Verabreichung muss sofort neurochirurgisch interveniert werden, um einer aufsteigenden Lähmung, die zum Tod führt, vorzubeugen. Bei einer sehr kleinen Zahl von Patienten konnte die lebensbedrohliche Lähmung mit Todesfolge abgewendet werden, jedoch kam es zu verheerenden neurologischen Folgeerscheinungen mit unvollständiger späterer Rückbildung kommen.

Wenn Vincristin fälschlich intrathekal gegeben wurde, muss entsprechend dem publizierten Vorgehen in den Fällen, in denen die Patienten überlebten, sofort nach der Injektion mit der folgenden Behandlung begonnen werden:

1. über einen lumbalen Weg so viel Zerebrospinalflüssigkeit, wie risikolos möglich ist, entfernen.
2. einen Epiduralkatheter in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und die Zerebrospinalflüssigkeit mit Ringer-Lactat-Lösung einbringen. Gefrorenes Frischplasma ist anzufordern und, sobald es zur Verfügung steht, sind 25 ml davon auf 1 Liter Ringer-Lactat-Lösung zuzusetzen.
3. ein Neurochirurg wird einen intraventrikulären Drain oder Katheter einbringen und die Liquorspülung fortsetzen, dabei die Zerebrospinalflüssigkeit über den lumbalen Zugang, der mit einem geschlossenen Drainagesystem verbunden ist, entfernen. Die Ringer-Lactat-Lösung wird in kontinuierlicher Infusion mit 150 ml/h gegeben, oder mit 75 ml/h, wenn wie oben beschrieben gefrorenes Frischplasma zugesetzt wurde.

Die Infusionsgeschwindigkeit wird so eingestellt, dass die Proteinkonzentration im Liquor 150 mg/dl beträgt.

Zusätzlich wurden auch folgende Maßnahmen angewendet, die möglicherweise aber nicht essentiell sind:

Intravenöse Bolusinjektion von 100 mg Folsäure, anschließend Infusion mit einer Rate von 25 mg/h über 24 Stunden, gefolgt von 25 mg-Bolusinjektionen alle 6 Stunden über eine Woche. Intravenöse Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 Stunden, anschließend orale Gabe von dreimal täglich 500 mg über einen

Monat. Intravenöse Infusion von 50 mg Pyridoxin über 30 Minuten alle 8 Stunden. Welche Rolle diese Maßnahmen für eine Reduktion der Neurotoxizität spielten, ist unklar.

Es ist darauf zu achten, dass Vincristinsulfat nicht mit den Augen in Berührung kommt. Dies kann zu einer schweren Reizung oder zu einem Hornhautgeschwür führen (vor allem, wenn das Arzneimittel mit Druck appliziert wurde). Wenn es zum Augenkontakt gekommen ist, müssen die Augen sofort mit sehr viel Wasser gespült werden. Bei anhaltender Augenreizung sollte der Patient einen Arzt oder einen Augenarzt aufsuchen.

Bei versehentlichem Hautkontakt muss man die Haut mit reichlich Wasser abspülen, anschließend mit einer milden Seife waschen und noch einmal gründlich spülen.

Paravasate müssen vermieden werden. Kommt es doch zur Paravasation, muss die Injektion sofort abgebrochen werden; der eventuell noch vorhandene Dosisrest ist in eine andere Vene zu injizieren. Eine lokale Injektion von Hyaluronidase 250 IE/ml (die Läsion mit 1 ml subkutan umspritzen) und Anwendung mäßiger Wärme an der Paravasationsstelle können das Abdiffundieren der Substanz fördern und zur Beschränkung der Beschwerden und einer möglichen Cellulitis auf ein Minimum beitragen. In der Abteilung, in der Vincristin verabreicht wird, muss das Zytostatika-Extravasation-Kit des Krankenhauses vorhanden sein.

Risiken mit Impfungen

Patienten, die immunsuppressive Chemotherapie erhalten, sollten aufgrund des Risikos von systemischen, möglicherweise lebensbedrohenden Erkrankungen, nicht mit Lebendimpfstoffe injiziert werden (siehe Abschnitt 4.3). Da durch die Behandlung mit Vincristin das Immunsystem eventuell supprimiert ist, kann die körpereigene Antikörperbildung als Reaktion auf den Impfstoff geschwächt, und die Immunreaktion auf eine gleichzeitige Impfung reduziert sein (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Immunreaktion des Patienten wichtig oder essenziell ist, sollte man mit der immunsuppressive Wirkung von Vincristin rechnen.

Patienten mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen

Besondere Aufmerksamkeit muss Patienten mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen gewidmet werden. Eine engmaschige Beobachtung des Patienten bei Anwendung von Vincristin in Kombination mit Arzneimitteln mit potentieller Neurotoxizität ist erforderlich. Im Falle von Neurotoxizität (Anzeichen von Parästhesie und/oder Parese) muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Leberfunktionsstörung kann zu einer erhöhten Kreislaufkonzentration von Vincristin und verlängerter Plasmahalbwertszeit mit verstärkten Nebenwirkungen führen.

Der neurotoxische Effekt von Vincristinsulfat kann sich zu dem anderer neurotoxischer Wirkstoffe addieren, oder auf Grund einer Bestrahlung des Rückenmarks oder einer neurologischen Erkrankung verstärkt sein.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können für die neurotoxischen Wirkungen von Vincristin anfälliger sein.

Kombinationstherapie

Patienten, die eine Chemotherapie mit Vincristin in Kombination mit Tumorthapeutika mit bekannter Karzinogenität erhielten, entwickelten sekundäre Malignome. Ob und wie Vincristin an deren Entwicklung beteiligt ist, ist nicht bekannt.

Prophylaktische Maßnahmen zur Vorbeugung von Obstipation sowie eine angepasste Diät und die Anwendung von Laxanzien, nämlich Laktulose, sind zu empfehlen.

Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen

Vincristin ist bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen mit Vorsicht zu verabreichen.

Da eine Leukopenie auftreten kann, müssen sowohl der Arzt als auch der Patient auf eventuelle Infektionen achten. Bei Auftreten einer Leukopenie sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen; u. a. ist der Zeitpunkt der nächsten Verabreichung von Vincristinsulfat sorgsam abzuwägen. Vor Verabreichung jeder Dosis ist ein großes Blutbild anzufertigen.

Wegen der erhöhten Gefahr einer Leukopenie und einer Thrombozytopenie müssen Patienten, bei denen durch eine frühere Therapie oder die Krankheit selbst die Knochenmarkfunktion unterdrückt ist, engmaschiger kontrolliert werden.

Fertilität

Während der Behandlung und bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Therapie müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen.

Eine Behandlung mit Vincristin kann zu irreversibler Infertilität führen, ein wesentliches Risiko, wie es weiter im Abschnitt 4.6 angegeben wird (siehe Abschnitt 4.6).

Akute Kurzatmigkeit und schweren Bronchospasmus

Es wurde mehrmals über akute Kurzatmigkeit und schweren Bronchospasmus nach Verabreichung von Vinca-Alkaloiden berichtet. Diese Reaktionen treten am häufigsten auf, wenn das Vinca-Alkaloid in Kombination mit Mitomycin C angewendet wird, und können im Falle einer vorbestehenden pulmonalen Dysfunktion schwer sein. Diese Reaktionen können innerhalb weniger Minuten oder mehrerer Stunden nach Injektion des Vinca-Alkaloids und können bis zu 2 Wochen nach Verabreichung der Dosis von Mitomycin auftreten. Eine progressive Dyspnoe, die eine chronische Behandlung erfordert, kann auftreten. Vincristin darf nicht wieder verabreicht werden. Siehe auch 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen".

Bei akuter Leukämie kann es während der Remissionsinduktion zu einer akuten Erhöhung der Serum-Harnsäurespiegel kommen; deshalb sollte der Serum-Harnsäurespiegel während der ersten 3-4 Behandlungswochen häufig gemessen werden oder geeignete Maßnahmen zur Vermeidung einer Harnsäure-Neuropathie ergriffen werden.

Hemmstoffe der Cytochrom-P450-Isoenzyme und des P-Glycoproteins

Die Plasmakonzentrationen von Vincristin können ansteigen, wenn gleichzeitig CYP3A4- und P-Glycoproteininhibitoren verabreicht werden. Diese gleichzeitige Verabreichung war mit früher eintretenden und/oder mit erhöhtem Schweregrad auftretenden neuromuskulären Nebenwirkungen verbunden, wahrscheinlich bedingt durch die Blockade des Vincristinmetabolismus (siehe Abschnitt 4.5).

Da unzureichende Mengen Vincristin die Blut-Hirn-Schranke passieren, können zusätzliche Agenzien erforderlich sein, wenn die Diagnose einer Leukämie im zentralen Nervensystem gestellt wird.

Wechselwirkung mit Azol-Antimykotika

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika mit Vincristin wurde mit Neurotoxizität und anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Krampfanfällen, peripherer Neuropathie, dem Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) sowie paralytischem Ileus, in Verbindung gebracht. Azol-Antimykotika sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die Vincristin erhalten und für die es keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen gibt (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die allen zytotoxischen Arzneimitteln gemeinsam sind

Da bei Tumorerkrankungen das Thromboserisiko erhöht ist, werden häufig Antikoagulantien eingesetzt. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Blutgerinnung während Krankheiten und eventuelle Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und antineoplastischen Chemotherapeutika erfordern eine häufigere INR (International Normalised Ratio)-Kontrolle, wenn der Patient mit oralen Gerinnungshemmern behandelt werden soll.

Hemmstoffe der Cytochrom-P450-Isoenzyme und des P-Glycoproteins

Vinca-Alkaloide werden über die Cytochrom-P450 – 3A4-Isoenzyme (CYP3A4) verstoffwechselt und sind Substrate für P-Glycoprotein. Daher können die Plasmakonzentrationen von Vincristin ansteigen, wenn gleichzeitig CYP3A4- und P-Glycoproteininhibitoren verabreicht werden, wie z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Cyclosporin, Nifedipin und Nefazodon. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol und Vincristin war mit früher eintretenden und/oder mit erhöhtem Schweregrad auftretenden neuromuskulären Nebenwirkungen verbunden, wahrscheinlich bedingt durch die Blockade des Vincristinmetabolismus.

Ketoconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol und Fluconazol) mit Vincristin kann die Plasmakonzentrationen von Vincristin erhöhen, was zu einem frühzeitigen Auftreten und/oder einem erhöhten Schweregrad der Neurotoxizität und anderer Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollten Azol-Antimykotika bei Patienten, die Vincristin erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und nur angewendet werden, wenn keine alternativen antimykotischen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen oder wenn der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken der Kombination überwiegt. Patienten sollten bei gleichzeitiger Anwendung engmaschig auf unerwünschte Wirkungen überwacht werden.

Phenytoin und Fosphenytoin

Berichten zufolge senkte die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und antineoplastischen Chemotherapeutika-Kombinationen, u. a. Vincristin, die Blutspiegel von Phenytoin und steigerte die prokonvulsive Wirkung. Diese Kombination wird nicht empfohlen. Wenn sie nicht zu vermeiden ist, muss die Dosis auf der Basis der gemessenen Blutspiegel angepasst werden.

Andere Zytostatika

Mit anderen Zytostatika kann eine pharmakodynamische Wechselwirkung auftreten: Verstärkung der therapeutischen und toxischen Wirkung. Es ist möglich, dass Vincristin die Resorption von Methotrexat in den Zellen fördert. Auf Grund der Kinetik des Zellzyklus gibt es Möglichkeiten einer Wechselwirkung von Vincristin mit alkylierenden Arzneimitteln und Methotrexat, wodurch die gesamte zytotoxische Wirkung zunehmen kann. Das Risiko auf eine durch Doxorubicin induzierte Kardiomyopathie wird durch Vincristin erhöht. Die Neurotoxizität von Cisplatin kann durch Vincristinsulfat verstärkt werden. Eine Wechselwirkung mit Bestrahlung bei Radiotherapie ist ebenfalls möglich.

Asparaginase/Isoniazid und andere neurotoxische Arzneimittel

Zu beachten ist, dass die Anwendung von neurotoxischen Arzneimitteln (z. B. Isoniazid und L-Asparaginase sowie Cyclosporin A) bei Patienten, die mit Vincristin behandelt werden, zur Entstehung schwerer und anhaltender peripherer Neuropathien führen kann. Diesen Patienten dürfen Arzneimittel mit

bekanntem neurotoxischen Wirkungen nur mit Vorsicht und unter kontinuierlicher neurologischer Kontrolle gegeben werden.

Um die Nebenwirkungen zu verringern, muss Vincristin 12 bis 24 Stunden vor dem Enzym L-Asparaginase verabreicht werden.

Impfstoffe/abgetötete Viren

Da durch die Behandlung mit Vincristin das Immunsystem eventuell supprimiert ist, kann die körpereigene Antikörperbildung als Reaktion auf den Impfstoff geschwächt sein. Wie lange es dauert, bis sich der Körper nach dem Absetzen von immunsuppressiven Arzneimitteln genügend erholt hat, um auf den Impfstoff zu reagieren, hängt von Stärke und Art des Immunsuppressivums, der vorliegenden Krankheit und weiteren Faktoren ab; Schätzungen geben zwischen 3 Monaten und einem Jahr an.

Impfstoffe/lebende Viren

Da durch die Behandlung mit Vincristin das Immunsystem eventuell supprimiert ist, kann es bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem Lebendvirus-Impfstoff zu verstärkter Replikation und verstärkten Nebenwirkungen der Virusvakzine kommen und/oder zu verminderter Antikörperbildung als Reaktion auf den Impfstoff. Diese Patienten dürfen nur mit größter Vorsicht nach sorgfältiger Beurteilung des hämatologischen Status und nur mit Billigung des behandelnden Arztes geimpft werden. Wie lange es dauert, bis sich der Körper nach dem Absetzen von immunsuppressiven Arzneimitteln genügend erholt hat, um auf den Impfstoff zu reagieren, hängt von Stärke und Art des Immunsuppressivums, der vorliegenden Krankheit und weiteren Faktoren ab; Schätzungen geben zwischen 3 Monaten und einem Jahr an. Leukämiepatienten in Remission dürfen bis mindestens drei Monate nach ihrer letzten Chemotherapie keine Lebendvirus-Vakzine erhalten.

Digoxin

Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, kann die Absorption von Digoxin verringert sein. Daher wirkt bei einigen Patienten die Digoxintherapie eventuell schwächer. Derartige Kombinationen müssen daher mit Vorsicht gegeben werden; eventuell ist eine Korrektur der Digoxindosis erforderlich.

Mitomycin C

Akute Pulmonale Reaktionen können auftreten.

Radiotherapie

Radiotherapie kann die periphere Neurotoxizität von Vincristin erhöhen.

Ciclosporin, Tacrolimus

Extreme Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation ist möglich.

Andere

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Vincristin und koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF, GM-CSF) wurde häufiger über atypische Neuropathien mit Stechen oder Brennen in den distalen Extremitäten berichtet.

Bei Patienten mit einem Wilms-Tumor wurde unter der Kombination von Vincristin und Dactinomycin über schwerwiegende Lebertoxizität berichtet.

In Kombination mit Bleomycin kann Vincristin dosisabhängig ein Raynaud-Syndrom verursachen.

Verschiedene Aminosäuren, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Ornithin, Citrullin und Arginin können die zytotoxische Wirkung von Vincristin aufheben. Dies kann bei Patienten wichtig sein, die wegen Hyperalimentation behandelt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Glucocorticoiden besteht ein Risiko auf Nekrose/Perforation des Gastrointestinaltrakts.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

VINCRISIN darf während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden (siehe 4.3 Gegenanzeigen). Es liegen nur sehr begrenzte Daten in Bezug auf die Anwendung von Vincristin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Teratogenität und andere Formen von Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grund von Ergebnissen aus tier-experimentellen Studien und der Pharmakodynamik der Substanz darf Vincristin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, vor allem nicht im ersten Trimenon. Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Vincristin muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus aufgeklärt werden.

Während der Behandlung und während mindestens sechs Monate nach Beendigung der Behandlung müssen sowohl männliche als auch weibliche Patienten kontrazeptive Maßnahmen treffen.

Bei Eintreten einer Schwangerschaft während der Behandlung muss die Patientin über die Risiken für das Ungeborene aufgeklärt und sorgfältig überwacht werden.

Vincristin kann genotoxisch wirken. Daher sollte eine genetische Beratung in Erwägung gezogen werden, wenn es während der Therapie mit Vincristin zu einer Schwangerschaft kommt; diese wird auch Patienten mit Kinderwunsch nach einer Therapie empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vincristin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Während der Behandlung mit Vincristin darf nicht gestillt werden (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Fertilität

Eine Behandlung mit Vincristin kann zu irreversibler Infertilität führen. Es hängt vom Alter des Patienten und von der verabreichten Dosis ab, ob die Infertilität reversibel ist. *Häufig wurde Azoospermie bei Männern beobachtet, die mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin und Prednison mit Cyclophosphamid oder Mechlorethamin und Procarbazin behandelt wurden. Weniger häufig wurde bei Frauen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden, zu deren Bestandteilen Vincristin gehörte, eine Amenorrhoe beobachtet.*

Patienten müssen über die zukünftigen Fertilitätsaussichten aufgeklärt werden. Männliche Patienten müssen hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine Daten verfügbar. Auf Grund der (neurologischen) Nebenwirkungen muss damit gerechnet werden, dass dieses Arzneimittel die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten toxischen Wirkungen von Vincristin hängen mit dem Zentralnervensystem zusammen. Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen reversibel und dosisabhängig. Die häufigsten

Nebenwirkungen sind Neurotoxizität und Alopezie; die Nebenwirkungen, die am meisten beeinträchtigen, sind neuromuskulären Ursprungs.

Liste der unerwünschten Reaktionen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Therapiebedingte sekundäre Tumorerkrankungen.

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Vincristin und anderen zytotoxischen Arzneimitteln mit bekannter Karzinogenität erhielten, entwickelten sekundäre Malignome.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig

Temporäre Thrombozytose.

Gelegentlich

Schwere Knochenmarkdepression, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig

Akutes Auftreten von Atemnot und Bronchospasmen, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können. Diese Symptome wurden nach Gabe von Vinca-Alkaloiden (wie z. B. Vincristin) beobachtet, besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von Mitomycin. Die Reaktion kann wenige Minuten bis Stunden nach Gabe eines Vinca-Alkaloids oder bis zu 2 Wochen nach einer Mitomycin-Gabe eintreten.

Selten

Allergische Reaktionen, z. B. Anaphylaxie, Hautausschlag und Ödem, die möglicherweise mit der Vincristin-Therapie zusammenhängen, wurden bei Patienten beobachtet, die Vincristin als Teil einer Mehrfachchemotherapie erhielten.

Erkrankungen des Nervensystems

Neurologische Toxizität ist die wichtigste Nebenwirkung von Vincristin. Die Neurotoxizität ist dosis- und altersabhängig. Als Folge der Neurotoxizität kann es auch zu Obstipation und Ileus kommen (siehe „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“).

Häufig

Die häufigste neurotoxische Nebenwirkung ist periphere Neuropathie (sensomotorisch gemischt), die bei fast allen Patienten auftritt. Oft entwickeln sich neuromuskuläre Nebenwirkungen in einer bestimmten Abfolge. Zu Beginn treten nur sensorische Störungen und Parästhesien auf. Bei fortgesetzter Behandlung kann es zu Nervenschmerzen (u. a. im Unterkiefer und in den Hoden) und darüber hinaus zu motorischen Problemen kommen. Über den Verlust tiefer Sehnenreflexe, Fallfuß, Muskelschwäche, Ataxie und Paralyse wurde im weiteren Verlauf der Therapie berichtet. Es können Hirnnerven betroffen sein, u. a. mit isolierter Parese und/oder Paralyse von Muskeln, die von einem Kranialnerven gesteuert werden, ohne dass sich anderswo eine Muskelschwäche zeigt.

Hirnnervenlähmungen und Muskelschwäche im Larynx können zu Heiserkeit und Stimmbandparese führen, auch zur potentiell lebensbedrohlichen bilateralen Stimmbandlähmung. Schwäche der äußeren Augenmuskulatur kann Ptose verursachen; es kann zu Optikus- und extraokularer Neuropathie kommen.

Über vorübergehende Rindenblindheit wurde berichtet. Vincristin verursacht auch autonome Toxizität und Toxizität im zentralen Nervensystem, allerdings seltener als periphere Neuropathie. Doppelbilder und Optikusatrophie werden beobachtet.

Gelegentlich

Bei wenigen Patienten, die Vincristinsulfat erhielten, wurden Krämpfe, oft mit Hypertonie einhergehend, registriert. Bei Kindern wurde vereinzelt über Krampfanfälle mit anschließendem Koma berichtet. Vincristin verursacht autonome Toxizität und ZNS-Toxizität, allerdings seltener als periphere Neuropathie.

ZNS-Wirkungen sind z. B. Bewusstseinsveränderungen und psychische Veränderungen wie Depression, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Psychosen und Halluzinationen.

Nicht bekannt

Leukoenzephalopathie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich

Taubheit.

Herzerkrankungen

Gelegentlich

Koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt.

Erkrankungen der Koronargefäße und Herzinfarkt traten bei Patienten auf, die mit einer Kombinationschemotherapie mit Vincristin behandelt wurden und die zuvor eine Strahlentherapie des Mediastinums erhalten hatten.

Selten

Hypertonie und Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Schwere Bronchospasmen und Dyspnoe wurden unter Vinca-Alkaloiden beobachtet, die zum Teil in einer Kombination mit Mitomycin C angewendet wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen. Verstopfung kann Resultat einer Koprostase in oberen Darmabschnitten bei leerem Rektum sein. Dabei können kolikartige Bauchschmerzen auftreten.

Gelegentlich

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Anorexie, Diarrhoe, paralytischer Ileus. Paralytischer Ileus kann besonders bei jüngeren Kindern auftreten.

Selten

Entzündung der Mundschleimhaut, Darmnekrose und/oder -perforation.

Sehr selten, Nicht bekannt

Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten

Veno-okklusive Erkrankung der Leber, besonders bei Kindern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig

Alopezie (reversibel nach Beendigung der Anwendung von Vincristin).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei älteren Patienten müssen Medikamente, die eine Harnretention verursachen können, in den ersten Tagen nach der Verabreichung von Vincristin vorübergehend abgesetzt werden.

Gelegentlich

Polyurie, Dysurie, Harnretention infolge Blasenatonie, Hyperurikämie, Harnsäurenephropathie.

Selten

SIADH-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion). Das Syndrom könnte mit der Neurotoxizität des Arzneimittels zusammenhängen, möglicherweise auf Grund einer direkten Hypothalamuswirkung. Bei diesen Patienten tritt Hyponatriämie mit erhöhter Natriumausscheidung im Harn auf - ohne erkennbare Funktionsstörung der Niere oder Nebenniere -, Hypotonie, Dehydratation, Azotämie oder Ödem. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr kann die Hyponatriämie und den Natriumverlust über die Nieren abschwächen.

Sehr selten, Nicht bekannt

Inkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Irreversible Unfruchtbarkeit nach Chemotherapie mit Vincristin tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf.

Häufig

Azoospermie beobachtete man bei Männern, die mit einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin und Prednison mit Cyclophosphamid oder Mechlorethamin und Procarbazin behandelt wurden.

Gelegentlich

Amenorrhö.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Reizung an der Einstichstelle.

Gelegentlich

Fieber, Venenentzündung, Schmerzen, Cellulitis und Nekrose. Diese Symptome können infolge Reizung der Gefäßwand oder Paravasation bei der Verabreichung entstehen.

Selten

Kopfschmerzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

- **in Belgien** über die Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte - www.afmps.be - Abteilung Vigilanz - Webseite: www.notifierunefetindesirable.be - E-Mail: adr@fagg-afmps.be anzuzeigen,
- beziehungsweise **in Luxemburg** über die Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder die Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Webseite : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Nebenwirkungen, die als Folge der Anwendung von Vincristin auftreten, sind dosisabhängig. Eine Überdosierung vom 10-fachen der empfohlenen Dosis führte bei Kindern unter 13 Jahren zum Tod. Bei diesen Patienten können Dosen von 3-4 mg/m² schwere Symptome hervorrufen. Bei Erwachsenen kann man nach einmaligen Dosen von 3 mg/m² oder mehr mit schweren Symptomen rechnen.

Eine akute Überdosierung von Vincristin führt zu einem ausgeprägteren Auftreten der verschiedenen Nebenwirkungen und kann fatale Folgen haben.

Unterstützende Maßnahmen bei Überdosierung

Ein Antidot gegen Vincristin ist nicht bekannt.

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

Bei bekannt werden einer Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht werden. Die folgenden Maßnahmen müssen erwogen werden:

- Serumelektrolytkonzentrationen und Wasserhaushalt sind sorgfältig zu überwachen; bei Anzeichen einer inadäquaten ADH-Sekretion muss die Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt werden
- Verabreichung eines Antikonvulsivums zur Verhinderung von Krampfanfällen
- Überwachung des Herzkreislaufsystems
- Überwachung des Blutbildes; die anschließenden Maßnahmen richten sich nach der beobachteten Knochenmarkdepression
- Einläufe zur Ileusprophylaxe
- Folinäuresalze können gegeben werden. Als mögliches Schema wurde vorgeschlagen: 100 mg intravenös alle 3 Stunden über 24 Stunden, anschließend alle 6 Stunden über mindestens 48 Stunden.

Da nur sehr geringe Mengen des Arzneimittels im Dialysat erscheinen, ist eine Hämodialyse im Fall einer Überdosierung wahrscheinlich nicht wirksam.

Bei Beschwerden wie Parästhesie und/oder Parese muss die Verabreichung von Vincristin sofort abgebrochen werden.

Bei Langzeitbehandlung mit Vincristin treten die Nebenwirkungen mehr in den Vordergrund auf.

Die Wiederherstellung kann Monate bis Jahre dauern.

Siehe auch die Abschnitte 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung" und 4.8 "Nebenwirkungen".

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga

ATC-Code: L01CA02

Vincristinsulfat ist ein Salz des Alkaloids Vincristin, das aus dem Immergrügewächs *Catharanthus roseus* gewonnen wird.

Vinca-Alkaloide sind klassische „Spindelgifte“. Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.

Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein:

- durch Bindung an eine bestimmten Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes
- durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus

- durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNA- und DNA-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige Ca²⁺-Transport-ATPase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

VINCRISIN wird aus dem Magen-Darm-Trakt auf unvorhersehbarer Weise absorbiert. VINCRISIN kann nur intravenös durch eine Infusion oder als Bolusinjektion verabreicht werden. Sonstige Verabreichungswege sind toxisch und können tödlich sein.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird Vincristin rasch aus dem Serum entfernt. Über 90 % der Substanz wird innerhalb von 15-30 Minuten aus dem Serum in Gewebe und andere Blutbestandteile verteilt, wo es fest aber nicht irreversibel gebunden bleibt. Das Verteilungsvolumen beträgt im Fließgleichgewicht $8,4 \pm 3,2$ l/kg.

Zwanzig Minuten nach der intravenösen Verabreichung sind über 50 % der Substanz an Blutkomponenten gebunden, vor allem an Plättchen, die Tubuline in hoher Konzentration enthalten. Die Fläche unter der Kurve von Vincristin ist daher invers korreliert mit der Thrombozytenzahl.

In die Zerebrospinalflüssigkeit scheinen nach intravenöser Bolusinjektion nur sehr geringe Mengen überzugehen. Trotz dieser schwachen Penetration kann Vincristin zentralnervöse Nebenwirkungen verursachen.

Biotransformation

Vincristin wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A (hauptsächlich CYP3A4 und CYP3A5) zu einem sekundären Amin M1 verstoffwechselt. *In vitro* und *in vivo* Berichte zeigen, dass die CYP3A5-Expression ein Hauptfaktor bei der P450-vermittelten Clearance von Vincristin ist.

CYP3A4/3A5 und P-Glycoprotein-Polymorphismus können zu der PK-Variabilität von Vincristin beitragen. Die gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die durch CYP450 verstoffwechselt werden, inhibiert kompetitiv die Verstoffwechslung von Vincristin, und Arzneimittel, die CYP3A induzieren, können die Clearance von Vincristin erhöhen. Daten fehlen, ob bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel die Dosis von Vincristin geändert werden soll (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Analyse der Plasmaparameter zeigt, dass die Elimination von Vincristin aus dem Plasma nach rascher intravenöser Verabreichung am besten als Dreiphasen-Modell beschrieben werden kann. Die initiale, mittlere und terminale Halbwertszeit betragen 5 Minuten, 2,3 Stunden bzw. 85 Stunden (Spanne 19-155 Stunden).

Die Plasmaclearance verläuft langsam; um kumulative Toxizität zu vermeiden, muss zwischen den Therapiezyklen ein Abstand von mindestens einer Woche liegen.

Die Leber ist das wichtigste Ausscheidungsorgan; rund 80 % der injizierten Dosis werden über den Stuhl und 10-20 % über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Plasmaclearance zeigt im Laufe der Zeit eine lineare Beziehung. Die Plasmaclearance erhöht ebenso mit einer zunehmenden Vincristindosis und zeigt eine Reaktion von überwiegend erster Ordnung, obwohl individuelle Unterschiede zur linearen Modell möglich sind. Es wurden keine Unterschiede beobachtet bei Patienten, die Vincristin durch Infusion oder als Bolusinjektion bekommen haben.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist der Metabolismus und daher auch die Ausscheidung von Vincristin wahrscheinlich reduziert, sodass das Toxizitätsrisiko steigt. Falls nötig, muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern treten stärkere inter- und intraindividuelle Schwankungen der pharmakokinetischen Parameter auf, z. B. bei Clearance, Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit. Allgemein ist die Plasmaclearance bei Kindern größer als bei Erwachsenen oder Kleinkindern; jedoch ist nicht sicher, ob die Vincristinclearance während der Kindheit mit zunehmendem Alter abnimmt. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 12 bis 40 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien erwies sich Vincristin als teratogen. Ebenfalls wurden in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität unerwünschte Wirkungen auf die Fruchtbarkeit und Embryotoxizität beobachtet. Die in Studien zur chronischen Toxizität beobachteten Nebenwirkungen umfassten Neurotoxizität, Hemmung der Spermatogenese, Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität. In Untersuchungen zur Genotoxizität zeigte sich, dass Vincristin ein Potential zur Auslösung von Chromosomenabweichungen, Aneuploidie und Polyploidie besitzt. Weitere präklinische Daten von Bedeutung existieren nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol – Schwefelsäure/Natriumhydroxid – Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:

24 Monate

Nach Verdünnung:

Die in 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5 % Glucose-Infusionslösung verdünnte Vincristin-Lösung ist in einer Konzentration von 0,01- 0,1 mg/ml während 48 Stunden bei 2 bis 8°C oder 24 Stunden bei 15 bis 25°C chemisch und physikalisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden. Falls das verdünnte Produkt nicht sofort angewendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C betragen, es sei denn, dass die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche aus Typ I Glas mit Bromobutylgummistopfen und Aluminiumverschluss und Polypropylen-Schnappverschluss mit 1 oder 2 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Überprüfung vor der Anwendung:

Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen angewendet werden. Das Produkt darf nicht angewendet werden, wenn die Durchstechflasche beschädigt ist.

Verarbeitung und Entsorgung:

Injizierbare Zytostatika-Lösungen müssen von speziell geschultem Personal hergestellt werden, das mit den verwendeten Arzneimitteln vertraut ist. Die Herstellungsbedingungen müssen den Schutz der Umwelt und besonders des Personals, das mit den Arzneimitteln umgeht, gewährleisten.

Vincristin darf nicht von schwangeren Mitarbeiterinnen angewendet werden.

Jeder Kontakt mit der Flüssigkeit ist zu vermeiden. Die Lösungen sind in einem abgetrennten Bereich herzustellen, in dem rauchen, essen und trinken verboten sind. Bei der Herstellung muss streng aseptisch gearbeitet werden; aus Sicherheitsgründen sind Handschuhe, Mundschutz, Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Empfohlen wird, in einer Laminar-Airflow-Sicherheitswerkbank mit vertikaler Luftströmung zu arbeiten. Während der Anwendung sind Handschuhe zu tragen.

Bei der Abfallentsorgung und -verarbeitung ist die Natur dieses Produkts zu berücksichtigen.

Wenn die Lösung mit Haut, Schleimhaut oder Augen in Berührung gekommen ist, muss sofort sehr gründlich mit sehr viel Wasser gespült werden.

Paravasate müssen vermieden werden. Kommt es doch zur Paravasation, muss die Injektion sofort abgebrochen werden; der eventuell noch vorhandene Dosisrest ist in eine andere Vene zu injizieren. Eine lokale Injektion von Hyaluronidase 250 IE/ml (die Läsion mit 1 ml subkutan umspritzen) und Anwendung mäßiger Wärme an der Paravasationsstelle können das Abdiffundieren der Substanz fördern und zur Beschränkung der Beschwerden und einer möglichen Cellulitis auf ein Minimum beitragen. Auf einer Station, wo Vincristinsulfat verabreicht wird, muss das Notfallset der Klinik für Zytostatika-Paravasate verfügbar sein.

Exkrementen und Erbrochenem müssen mit Vorsicht gehandhabt werden.

Beschädigte Behälter müssen unter den gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie kontaminierter Abfall gehandhabt und als solcher behandelt werden. Kontaminierte Abfälle sind in festen, ausreichend gekennzeichneten Behältern zu verbrennen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma Belgium AG, Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

In Belgien

VINCRISIN 1 mg/1 ml: BE143674

VINCRISIN 2 mg/2 ml: BE143805

In Luxemburg

VINCRISIN 1 mg/1 ml : 2001080006

1 Durchstechflasche: 0302971

VINCRISIN 2 mg/2 ml : 2001080007

1 Durchstechflasche: 0302984

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

A. Datum der Erteilung der Zulassung: Juli 1988

10. STAND DER INFORMATION

A. Datum der letzten Überarbeitung des Textes:

B. Datum der letzten Genehmigung der ZMA: 08/2024