

1. Bezeichnung des Arzneimittels

cellcristin[®] 1 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Vincristinsulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Vincristinsulfat

1 Durchstechflasche cellcristin[®] mit 1 ml Injektionslösung enthält: 1 mg Vincristinsulfat

1 Durchstechflasche cellcristin[®] mit 2 ml Injektionslösung enthält: 2 mg Vincristinsulfat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 1,3 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Klare farblose Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

cellcristin[®] wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet:

- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I–II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III–IV),
- Non-Hodgkin-Lymphome,
- metastasierendes Mammakarzinom (Palliativtherapie bei ansonsten therapiereisistenten Fällen),
- kleinzelliges Bronchialkarzinom,
- Sarkome (osteogenes Sarkom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

cellcristin[®] soll nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Eine Überdosierung von cellcristin[®] kann sehr ernste, eventuell tödliche Folgen haben. Daher ist die exakte Berechnung der zulässigen Dosis besonders gewissenhaft vorzunehmen.

Die Dosis ist der Indikation, dem angewandten Kombinationschemotherapieplan und dem Zustand des Patienten individuell anzupassen.

cellcristin[®] wird in wöchentlichen Abständen streng intravenös injiziert.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene:

1,4 mg Vincristinsulfat/m² Körperoberfläche i.v., 1 x wöchentlich.

Die maximale Gesamtdosis ist 2 mg pro Patient/Woche.

Kinder:

Kinder mit einem Körpergewicht von bis zu 10 kg:

0,05 mg Vincristinsulfat/kg Körpergewicht i.v., 1 x wöchentlich.

Kinder mit einem Körpergewicht von 10 kg und mehr:

2 mg Vincristinsulfat/m² Körperoberfläche i.v., 1 x wöchentlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einem direkten Serumbilirubin über 3 mg/100 ml wird eine Reduktion der Vincristinsulfat-Dosis um 50% empfohlen.

Art der Anwendung

cellcristin[®] darf nur intravenös angewendet werden.

cellcristin[®] darf nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder Glukoselösung verdünnt werden.

cellcristin[®] sollte nicht mit Lösungen verdünnt werden, die den pH-Wert über den Bereich von 3,5 bis 5 hinaus erhöhen bzw. erniedrigen und nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Vor der Anwendung sollte die Lösung daraufhin überprüft werden, dass sie frei von Partikeln ist und keine Verfärbung aufweist.

Die Anwendung muss streng intravenös erfolgen. Paravenöse Injektionen führen im betroffenen Bereich zu ausgedehnten Nekrosen.

Die Injektion sollte über den Zeitraum von ca. 1 Minute entweder direkt intravenös oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion erfolgen. Nach Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder Glukoselösung ist die Verabreichung als intravenöse Infusion möglich.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der Indikation, des angewandten Kombinationschemotherapieplanes und des Zustandes des Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen, speziell bei neuraler Muskelatrophie mit segmentaler Entmarkung (demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth Syndroms),
- ausgeprägte Knochenmarkdepression,
- Stillzeit.

cellcristin[®] darf keinesfalls in die Rückenmarkflüssigkeit (intrathekale Applikation) verabreicht werden, da diese Anwendungsart tödliche Folgen hat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Therapiebeginn und während der Behandlung sowie vor jedem Behandlungskurs sollten die Leber- und Nierenfunktion, das Blutbild sowie die neurologischen Funktionen untersucht werden. Bei Zeichen von Knochenmarkdepression ist die nächste Dosis erst nach sorgfältiger Beurteilung des Krankheitsbildes zu applizieren. Ebenso ist beim Auftreten neurologischer Symptome zu verfahren, da sich bei Fortsetzung der Behandlung schwere Neuropathien entwickeln können.

Vorsicht ist geboten bei Leberfunktionsstörungen wegen der überwiegend in der Leber stattfindenden Metabolisierung.

cellcristin[®] soll Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, nicht gegeben werden, wenn das Bestrahlungsfeld die Leber einschließt.

Gelangt cellcristin[®] in die Augen, kann es zu schweren Reizerscheinungen bis zu Hornhautulzerationen kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen der Neurotoxizität von cellcristin[®] sollten andere potenziell neurotoxische Medikamente nicht gleichzeitig gegeben werden.

Die gleichzeitige Applikation von cellcristin[®] und Cyclosporin A kann starke Neurotoxizität hervorrufen.

Eine Kombinationsbehandlung mit cellcristin[®] und Mitomycin ist wegen der Gefahr eines ausgeprägten Bronchospasmus und akuter Atemnot zu unterlassen.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit cellcristin[®] und L-Asparaginase muss cellcristin[®] 12–24 Stunden vor der L-Asparaginase gegeben werden, da sonst eine Verminderung der hepatischen Clearance von Vincristinsulfat mit kumulativer Toxizität in der Leber auftreten kann.

Zu beachten ist die mögliche Interaktion zwischen Vincristinsulfat und Calciumantagonisten, speziell Nifedipin, da es bei gleichzeitiger Gabe von cellcristin[®] und Nifedipin zu einer Herabsetzung der Plasmaclearance von Vincristinsulfat mit der Gefahr erhöhter Toxizität kommen kann.

Auch bei der gleichzeitigen Behandlung mit Vincristin und Itraconazol können Nebenwirkungen, insbesondere neuromuskuläre Störungen, früher bzw. verstärkt auftreten. Es wird angenommen, dass Itraconazol über eine Hemmung des Cytochrom P450 Isoenzym CYP 3A die Metabolisierung von Vincristin verlangsamt.

Durch Chemotherapie, die auch cellcristin[®] beinhaltet, kann eine Krampfanfallsprophylaxe mit Phenytoin beeinträchtigt werden, da Vincristinsulfat zu einer Herabsetzung der Phenytoinkonzentration im Blut führt. Eine Dosisanpassung sollte aufgrund regelmäßiger Blutspiegelbestimmungen erfolgen.

cellcristin[®] enthaltende Therapieschemata können den Digoxinplasmaspiegel senken und die renale Exkretion beeinträchtigen.

Dactinomycin: Bei Patienten mit Wilms Tumor wurde bei Kombination von Vincristin und Dactinomycin über eine schwere Lebertoxizität berichtet.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vincristinsulfat kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos

beeinträchtigen. cellcristin[®] sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Empfängnisverhütende Maßnahmen sind anzuraten. Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung mit cellcristin[®] eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Die Anwendung von cellcristin[®] in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen).

Fertilität

Vincristinsulfat kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Vincristinsulfat behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Vincristin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Vincristin kann durch neurotoxische und gastrointestinale Nebenwirkungen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die während der Behandlung mit cellcristin[®] auftretenden Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig und in der Regel reversibel. Bei Leberinsuffizienz können die Nebenwirkungen infolge verlangsamer Metabolisierung und verzögerter biliärer Ausscheidung verstärkt auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Neurologische Nebenwirkungen

Verstärkte Gefahr für das Auftreten von Neurotoxizität besteht bei Patienten mit vorbestehenden neurologischen Erkrankungen.

Am häufigsten werden neuromuskuläre Störungen beobachtet. Die neuromuskulären Erscheinungen treten in Form von Sensibilitätsstörungen, Parästhesien und Taubheit der Finger- und Zehenspitzen sowie Schmerzen in der Kieferregion auf. Bei Fortsetzung der Behandlung können neuritisartige Schmerzen und motorische Ausfälle verschiedener Lokalisation beobachtet werden, des Weiteren Reflexausfall, Ataxie und Lähmungen. Manifestationen an den Hirnnerven in Form isolierter Paresen können auch bei Fehlen sonstiger motorischer Störungen auftreten.

In seltenen Fällen werden Hörverlust und Erblindung registriert. Im Zusammenhang mit einer Vincristintherapie wurde über das Auftreten von Rindenblindheit und bilateraler Stimmbänderlähmung (reversibel) berichtet. Es wurden auch Doppelsichtigkeit, Optikusneuropathien oder -atrophien sowie bilaterale Facialisparesie beobachtet.

In seltenen Fällen werden Krämpfe (häufig zusammen mit Bluthochdruck), bei Kindern auch Krämpfe mit anschließender Bewusstlosigkeit registriert.

Selten treten zentralnervöse Störungen mit Bewusstseinsminderung, Verwirrtheitszuständen, Delirien und Koma auf. Sehr selten kommt es zu Psychosen und Halluzinationen.

Von verschiedenen Autoren wurde empfohlen, die wöchentliche Dosis auf 2 mg Vincristinsulfat zu begrenzen, um das Auftreten der neuromuskulären Nebenwirkungen zu vermeiden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen treten durch neuroviszerale Schädigung in Form von Obstipation, abdominalen Krämpfen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen und Gewichtsverlust auf. Über Ulzerationen an der Mundschleimhaut, Nekrose und/oder Perforation des Intestinums wurde berichtet. In Einzelfällen kann es zu paralytischem Ileus kommen.

Renale Nebenwirkungen

Es wurden Polyurie und Dysurie berichtet. Auch Harnverhaltung und Harnblasenatonie traten auf.

Selten wurde das Syndrom einer gestörten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie und Wasserretention beobachtet.

Wie bei allen Zytostatikatherapien kann es auch nach Vincristinsulfat-Gabe zu einer akuten Niereninsuffizienz infolge Hyperurikämie kommen.

Knochenmarktoxizität/Hämatologische Erscheinungen

Eine Myelosuppression tritt selten und dosisabhängig auf. Sie ist jedoch in der Regel reversibel und eher geringgradig. Es werden Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Selten treten kardiotoxische Reaktionen auf. Vincristin enthaltende Zytostatikakombinationstherapien werden in Zusammenhang gebracht mit koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt bei Patienten, welche zuvor eine Mediastinum-Bestrahlung erhalten hatten.

Ferner wurde über Kopfschmerzen sowie arterielle Hyper- bzw. Hypotonie unter Vincristin berichtet.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufig tritt eine in der Regel reversible Alopie auf. Selten wurden allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, Hautausschlag, Fieber und Ödeme beobachtet.

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen und selten Bronchospasmen (Bronchialkrampf) hervorrufen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die Nebenwirkungen von cellcristin[®] sind zumeist dosisabhängig, daher muss bei Überdosierung mit einem verstärkten Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen gerechnet werden.

Schwerwiegende Folgen können bereits nach Dosen von 3 mg Vincristinsulfat/m² Körperoberfläche auftreten. Bei Kindern unter 13 Jahren haben 10-fache therapeutische Dosen zum Tod geführt. Führende klinische Symptome bei Überdosierung von Vincristin sind Abdominalschmerzen, neurotoxische Erscheinungen mit Reflexausfällen, sensorische und motorische Störungen, Somnolenz, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, paralytischer Ileus.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Da ein spezifisches Antidot nicht bekannt ist, sind symptomatische Behandlungsmaßnahmen notwendig.

Zu diesen Maßnahmen zählen:

1. Zur Verhütung von Nebenwirkungen, die von einer Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons herrühren, gehört die Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme.
2. Gabe eines Antikonvulsivums für mindestens eine Woche nach der Überdosierung.
3. Anwendung von Einläufen, um einem Ileus vorzubeugen.
4. Überwachung des Kreislaufsystems.
5. Eventuell tägliche Hämatokrit- bzw. Hämoglobinbestimmung, um den Transfusionsbedarf zu erkennen.

Da nur sehr geringe Mengen Vincristin im Dialysat erscheinen, ist der Nutzen einer Hämodialyse in Fällen von Überdosierung fraglich.

Nach einem Einzelbericht konnten Nebenwirkungen nach Vincristinüberdosierung durch Plasmapherese abgeschwächt werden.

Versehentliche paravenöse Injektion:

Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion (Folge: lokale Entzündungen bis hin zu schweren Nekrosen) tragen die lokale Injektion von Hyaluronidase und Anwendung von mäßiger Wärme an der betroffenen Stelle zur Verteilung der in das Gewebe gelangten Lösung bei.

Versehentliche intrathekale Gabe:

Nach versehentlicher intrathekaler Gabe ist umgehend ein neurochirurgischer Eingriff erforderlich, um eine aufsteigende Lähmung zu verhindern, die zum Tode führt.

Bei einer sehr kleinen Anzahl von Patienten wurden lebensbedrohliche Lähmung und anschließender Tod verhindert. Es kam allerdings zu schwerwiegenden neurologischen Folgeerscheinungen und nur begrenzter späterer Erholung.

Aufgrund der veröffentlichten Behandlung dieser überlebenden Fälle sollte nach einer versehentlichen intrathekalen Gabe von Vincristin sofort mit der folgenden Behandlung begonnen werden:

- Über einen lumbalen Zugang soviel Rückenmarksflüssigkeit, wie risikolos möglich, entfernen.
- Einbringen eines Epiduralkatheters in den Subarachnoidalraum über den Intervertebralraum oberhalb des initialen lumbalen Zugangs und Spülung der Cerebrospinalflüssigkeit mit Ringer-Laktat-Lösung.
Frischplasma (fresh frozen plasma) sollte angefordert werden. Sobald es zur Verfügung steht, sollte die Ringer-Laktat-Lösung mit 25 ml Frischplasma pro Liter versetzt werden.
- Einbringen eines intraventrikulären Drain oder Katheter durch einen Neurochirurgen und Fortsetzung der Spülung der Cerebrospinalflüssigkeit, wobei Flüssigkeit durch den lumbalen Zugang entfernt wird, der mit einem geschlossenen Drain-System verbunden ist. Ringer-Laktat-Lösung wird kontinuierlich infundiert, 150 ml/Stunde bzw. 75 ml/Stunde, nachdem Frischplasma hinzugefügt wurde. Die Geschwindigkeit der Infusion sollte so angepasst werden, dass die Proteinkonzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit 150 mg/dl beträgt.

Folgende Maßnahmen wurden zusätzlich angewandt, ohne dass ihr Nutzen unmittelbar bewiesen ist.

- Eine Infusion von 10 g Glutaminsäure über 24 Stunden, gefolgt von einer täglichen oralen Gabe von 3 x 500 mg Glutaminsäure für die Dauer von 3 Monaten.
- 100 mg Folsäure als Bolus-Injektion, gefolgt von einer 24-stündigen Infusion von 25 mg Folsäure/Stunde, anschließend 4 x 25 mg Folsäure i.v./Tag für eine Woche.
- 50 mg Pyridoxin wurden alle 8 Stunden über 30 Minuten intravenös infundiert.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinca-Alkaloide und Analoga
ATC-Code: L01C A02.

Vincristin ist ein aus *Catharanthus roseus* (*Vinca rosea*) extrahiertes Alkaloid mit anti-neoplastischer Wirkung.

Vincristin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zu deren Depolymerisation. Besonders davon betroffen ist das Tubulin, das wichtigste mikrotubuläre Protein eukaryonter Zellen. Die durch Depolymerisation bedingte

tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindel-formation und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vincristin wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Vincristin praktisch nicht resorbiert. Nach intravenöser Gabe lassen sich bereits nach wenigen Minuten nur noch geringe Konzentrationen der verabreichten Vincristindosis im Plasma nachweisen. Über 90% der Substanz werden innerhalb von 15–30 Minuten nach der Injektion im Gewebe verteilt.

Nach intravenöser Applikation von Vincristin nimmt die Gesamtkonzentration im Plasma triphasisch ab. Die initiale, mittlere und terminale Halbwertszeit betragen 5 Minuten, 2,3 Stunden und 85 Stunden, wobei der Bereich für die terminale Halbwertszeit 19–155 Stunden umfasst.

In der Zerebrospinalflüssigkeit lassen sich nach intravenöser Gabe nur sehr geringe therapeutisch unwirksame Konzentrationen nachweisen.

44% von Vincristin werden an Plasmaproteine gebunden.

Die Elimination von Vincristin erfolgt überwiegend, das heißt zu ca. 80%, biliär. Bis zu 20% der Dosis werden unverändert bzw. in Form von Metaboliten innerhalb von 24 Stunden über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

LD₅₀ in mg/kg KG

Tierart	Applikationsform	
	i.p.	i.v.
Maus	4,7–5,2	2,1–3,0
Ratte	1,2	1,0–1,3

Vergiftungszeichen bei Mäusen waren Muskelschwäche und Hinterhandlähmung, bei Ratten Diarrhoe, Anorexie, lokomotorische Inaktivität, Diurese, Gewichtsverlust und Dyspnoe.

Eine einmalige intravenöse Dosis von 1 mg/kg KG wurde von Affen im wesentlichen symptomlos vertragen. Acht Tage nach i.v. Injektion von 2 mg/kg KG traten Leukopenie und Thrombozytopenie auf. Ein männlicher Affe starb 30 Stunden nach i.v. Gabe von 4 mg/kg KG. Der histopathologische Befund ergab schwere zytotoxische Effekte auf die granulozytären und erythrozytären Zellreihen des Knochenmarks.

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Zu den charakteristischen Stoffeigenschaften von Vincristin zählt ein hemmender Effekt auf die Mikrotubulusbildung der mitotischen Spindel und dadurch ein Verbleiben sich teilender Zellen in der Metaphase.

Nach chronischer Verabreichung von Vincristin stehen bei Primaten, Hühnern und Katzen neurotoxische Effekte im Vordergrund; beim Hund überwiegend Darmschädigungen und Knochenmarkdepression.

Daneben kam es beim Hund nach 0,08 mg/kg KG i.v. pro Woche zur Reifestörung der

Spermatozyten; bei Affen wurden nach 0,08 bis 0,32 mg/kg KG i.v./Woche dosisabhängige Leukopenie, Anämie und Retikulozytose festgestellt.

Bei Ratten (Harlan-Wistar) betrug der NOEL 0,1 mg/kg. Nach höheren Dosen kam es zu vorübergehender Leukozytopenie und zu Thymusatrophien. Neurotoxische Effekte traten selbst bei letalen Dosen nicht auf und wurden auch bei anderen Nagern (Maus, Meerschweinchen) nicht beobachtet.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Vincristinsulfat wirkt in Modellsystemen *in vitro* und *in vivo* mutagen. Aufgrund der Störung der Spindelfunktion während der Zellteilung werden Fehlverteilungen von Chromosomen induziert (Aneuploidien). Es ist zu erwarten, dass derartige Wirkungen auch beim Menschen auftreten.

Langzeitstudien an Ratten und Mäusen (i.p.), die jedoch unzureichend dokumentiert sind, gaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Vincristin.

Beim Menschen ist intensive Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko von myelodysplastischen Syndromen/akuten myeloidischen Leukämien assoziiert. Angesichts der Kombinationstherapie mit ionisierenden Strahlen und anderen (z.T. im Tierversuch karzinogenen) Zytostatika ist ein kanzerogenes Potenzial von Vincristin nicht zu belegen.

d) Reproduktionstoxizität

Im Tierversuch (Maus, Hamster, Rhesus-Affe) sind bei Verabreichung von Vincristin während der Organogenese embryonale und teratogene Wirkungen aufgetreten. Beim Menschen liegen unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor. Es sind ca. 20 Fälle einer Vincristin-Exposition (in Kombination mit anderen Antineoplastika) beschrieben. Nur bei 6 Fällen erfolgte eine Exposition im ersten Trimester, davon wies ein Kind Fehlbildungen der Nieren auf. Bei Exposition in der Fetalperiode ist ein Fall von Panzytopenie beschrieben.

Vincristin kann bei Männern und Frauen zu Infertilität führen. Abhängig vom Alter der Patienten und von der Gesamtdosis ist eine Reversibilität der Effekte auf die Fertilität möglich.

Es ist nicht bekannt, ob Vincristin in die Muttermilch übergeht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Natrium-acetat-Trihydrat, Essigsäure 99%, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

cellcristin[®] darf nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder Glukoselösung verdünnt werden.

cellcristin[®] sollte nicht mit Lösungen verdünnt werden, die den pH-Wert über den Bereich von 3,5 bis 5 hinaus erhöhen bzw. erniedrigen und nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Angebrochene Durchstechflaschen können bis zu 14 Tage lang verwendet werden, wenn sie bei Temperaturen zwischen +2 °C und +8 °C aufbewahrt werden.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

cellcristin[®] 1 mg

Packung mit 1 bzw. 10 Durchstechflasche(n) mit 1 ml Injektionslösung

cellcristin[®] 2 mg

Packung mit 1 bzw. 10 Durchstechflasche(n) mit 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

3000427.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

09.07.2003

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin