

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ВІНКРИСТИН-РІХТЕР (VINCRISTIN-RICHTER)

Склад:

діюча речовина: вінкрисдин;

1 флакон містить 1 мг вінкрисдину сульфату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат;

1 мл розчинника містить 9 мг натрію хлориду;

допоміжні речовини: спирт бензиловий, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження.

Код АТСL01С А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вінкрисдин сульфат використовується окремо або у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами для лікування:

- лейкемій, в тому числі гострого лімфобластного лейкозу, хронічного лімфолейкозу, гострого мієлобластний лейкозу і бластної кризи при хронічній мієлоїдній лейкемії.
- Злоякісні лімфоми, включаючи хворобу Ходжкіна і неходжкінські лімфоми.
- Множинна мієлома.
- Солідні пухлини, включаючи рак молочної залози, дрібноклітинний рак легені, рак голови і шиї, саркома м'яких тканин.
- Дитячі солідні пухлини, у тому числі саркома Юїнга, ембріональна рабдоміосаркома, нейробластома, пухлина Вільмса, ретинобластома і медулобластома.
- Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Пацієнти з істинною ІТП рефрактерні до спленектомії та короткострокового лікування адренкортикостероїдами можуть відповісти на вінкрисдин, але лікарський засіб не рекомендується для первинного лікування цього захворювання. Рекомендовані щотижневі дози вінкрисдину, які застосовуються протягом 3-4 тижнів, призводять до постійної ремісії у деяких пацієнтів. Якщо пацієнт не відповідає на лікування після 3-6 доз, то малоімовірно, що будуть будь-які позитивні результати при додаткових дозах.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин, мієлосупресія (пригнічення кісткового мозку), неврологічні захворювання, бактеріальні та вірусні інфекції. Вінкрисдин не можна вводити під час, або безпосередньо після введення щеплень, що містять живі віруси.

Вінкрисдин не слід призначати пацієнтам з демієлінізуючою формою синдрому Шарко-Марі-Тута.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна вводити винятково внутрішньовенно (слід уникати позасудинного введення препарату)!
Інтратекальне застосування препарату заборонено!

Дозу необхідно визначати індивідуально, залежно від клінічного стану хворого. Дорослим: зазвичай вводять 1,4 мг на 1 м² поверхні тіла (але всього не більше, ніж 2 мг препарату) раз на тиждень.

Максимальна курсова доза становить 10-12 мг/м².

Діти: Рекомендована доза становить 1,4-2 мг/м² щотижня, максимально до 2 мг/щотижня. Якщо маса дитини менше 10 кг, початкова доза має становити 0,05 мг/кг, яка вводиться внутрішньовенно щотижня.

Печінкова недостатність: Унаслідок печінкового метаболізму і екскреції вінкристину з жовчю рекомендується зниження дози пацієнтам з обструктивною жовтяницею або іншою формою печінкової недостатності. У пацієнтів із захворюванням печінки, зі зниженням екскреції жовчі слід очікувати посилення побічної дії вінкристину. Для хворих, які мають рівень прямого білірубіну у сироватці крові понад 3 мг/100 мл (51 мкмоль/л), рекомендується знизити дозу вінкристину на 50 %.

Сухий вміст флакона треба розчинити за допомогою розчинника, доданого комплекті (кінцевий розчин містить 0,1 мг вінкристину в одному мілілітрі). Цей розчин потім можна розбавити 0,9 % розчином хлориду натрію та вводити у вигляді внутрішньовенної ін'єкції або одночасно з внутрішньовенною інфузією 0,9 % хлориду натрію, через інфузійний набір, протягом 1 хвилини.

Побічні реакції.

Побічні дії зазвичай оборотні і залежать від одиночних і кумулятивних доз препарату. Діти зазвичай краще переносять вінкристин, ніж дорослі. У хворих літнього віку є підвищена схильність до нейротоксичності. Не рекомендується застосовувати вінкристин у невеликих кількостях протягом тривалого часу.

Побічною реакцією, яка зустрічається найчастіше, є алопеція; а найбільшійшими за своєю природою – нейром'язові побічні реакції.

Після застосування щотижневих разових доз вінкристину можуть з'явитися такі короточасні побічні реакції як лейкопенія, невротичні болі і запор (але це зазвичай триває протягом не більше 7 днів). Після зменшення дози тяжкість цих реакцій може зменшитися або вони зникнуть зовсім. Тяжкість таких реакцій посилюється, якщо необхідна загальна доза препарату вводиться частинами. Інші побічні реакції, такі як алопеція, втрата чутливості, парестезії, труднощі при ходьбі, шаркаюча хода, втрата глибоких сухожильних рефлексів і м'язова дистрофія, виявляються упродовж усього курсу лікування. По мірі продовження лікування загальна сенсомоторна дисфункція може прогресувати до більш тяжкого стану, у деяких хворих окремі нейром'язові розлади можуть тривати протягом довшого часу. Волосся може почати відростати ще до закінчення підтримуючої терапії.

Були відзначені такі побічні реакції.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія; вінкристин не чинить постійного або значного впливу на тромбоцити або еритроцити, однак можуть спостерігатися анемія і тромбоцитопенія. Тромбоцитопенія, якщо вона є, на початку лікування вінкристином сульфатом може покращитися при появі ремісії кісткового мозку.

Порушення з боку ендокринної системи: рідко виникали синдроми, зумовлені порушенням секреції антидіуретичного гормону у пацієнтів, які приймають вінкристин. Цей синдром характеризується великим виділенням натрію з сечею і викликає гіпонатріємію; при цьому відсутні захворювання нирок і надниркових залоз, артеріальна гіпотензія, дегідратація, азотемія і набряки. Разом зі зниженням введення рідини в організм у цих випадках спостерігалися поліпшення показників натрієвого обміну і втрати натрію нирками.

Порушення з боку нервової системи (часто у граничній дозі): невротичні болі, втрата чутливості, парестезії, труднощі при ходьбі, шаркаюча хода, втрата глибоких сухожильних рефлексів, атаксія, частковий параліч, звисання стопи та параліч черепного нерва, особливо параліч очорухового і гортанного нервів. Вони зустрічаються часто як наслідок виникнення нейром'язових побічних ефектів. Спочатку можуть з'явитися тільки порушення чутливості і парестезії, а при тривалому лікуванні можуть розвиватися невротичні болі і порушення рухової функції. Поки ще немає відомостей про наявність препарату, здатного позбавити хворого від нейром'язових проявів, які можуть виникнути при лікуванні вінкристином сульфатом. У деяких хворих, які отримують вінкристин, розвивалися судоми, часто з артеріальною гіпертензією. У дітей було кілька випадків, коли судоми закінчувалися комою.

Порушення з боку органів зору: у деяких випадках розвивалася тимчасова кортикальна сліпота та атрофія зорових нервів.

Порушення з боку органів слуху та лабіринту: лікування алкалоїдами барвінку часто є причиною появи вестибулярних і слухових ускладнень з боку 8-мої пари черепно-мозкових нервів. Прояви включають часткову або тотальну глухоту – постійну або яка періодично виникає; проблеми з почуттям рівноваги,

включаючи запаморочення, ністагм і вертиго. Обережність слід дотримувати при застосуванні вінкрестину сульфату у комбінації з іншими ототоксичними препаратами, наприклад онколітиками, що містять платину.

Порушення з боку серця: хіміотерапія, що включає вінкрестин, у хворих, які перенесли раніше променеви терапію у ділянці середостіння, може спричинити коронарно-артеріальні захворювання та інфаркт міокарда. Причина цього явища не встановлена.

Порушення з боку судин: артеріальна гіпертензія і гіпотензія.

Порушення з боку дихальної системи: після прийому алкалоїдів барвінку відзначалися випадки гострої дихальної недостатності і тяжкого бронхоспазму (див.розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: відзначалися запор, коліки у животі, функціональна кишкова непрохідність, діарея, втрата ваги, нудота, блювання, афтозний стоматит, кишковий некроз та/або перфорація та анорексія. Рекомендуються такі звичайні заходи для запобігання запорів як клізми та проносні засоби. Запор може виражатися у вигляді закупорки верхніх відділів товстої кишки і при обстеженні пряма кишка може виявитися порожньою. Наявність абдомінальних кольок, незважаючи на те, що кишка є порожньою, може ввести лікаря в оману. Рентгенівський знімок живота допоможе прояснити цей стан. Усім хворим, які отримують вінкрестин сульфат, рекомендується проводити звичайну профілактику запорів. Може виникнути функціональна кишкова непрохідність, особливо у маленьких дітей. Симптоми кишкової непрохідності проходять самостійно після тимчасового припинення прийому вінкрестину і симптоматичного лікування.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, висипання.

Скелетно-м'язові порушення, порушення з боку сполучної тканини і кісток: зустрічаються випадки появи м'язової атрофії, болю у щелепі, гортані, слинних залозах, кістках, спині, кінцівках та міалгії, біль у цих органах і частинах тіла може бути дуже сильним.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: поліурія, дизурія і затримка сечовипускання внаслідок атонії сечового міхура. Необхідно, по можливості, припинити прийом інших препаратів, що викликають затримку сечовипускання (особливо у літніх пацієнтів), у перші дні після призначення вінкрестину.

Загальні порушення: у поодиноких випадках реакції алергічного типу, такі як анафілаксія, висип і ангіоневротичний набряк, які збігаються з часом лікування вінкрестином, відзначалися у хворих, які отримували вінкрестин як складову частину комбінованої хіміотерапії.

Інше: лихоманка, головний біль, задишка, реакція у місці введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Після припинення курсу терапії може зустрічатися аспермія або аменорея.

Передозування.

Побічні явища, що з'являються після введення вінкрестину, дозозалежні. При введенні препарату у дозах, які вищі за запропоновані, можуть з'являтися більш виражені побічні ефекти. При передозуванні препарату необхідно вводити протисудомний засіб (фенобарбітал), необхідно поставити клізму (для попередження непрохідності кишечника), а також необхідно контролювати функцію серцево-судинної системи і картини крові.

Рекомендована схема лікування: 100 мг фолієвої кислоти внутрішньовенно кожні 3 години протягом 24 годин, а потім кожні 6 годин протягом мінімум 48 годин. Проведення гемодіалізу не ефективно при передозуванні.

У дітей до 13 років летальний наслідок внаслідок прийому вінкрестину наступав тоді, коли прийнята доза була в 10 разів більше тієї, що була рекомендована для лікування. У цій віковій групі тяжкі симптоми можуть виникнути після прийому дози в 3-4 мг/м², а у дорослих – після одержання разової дози 3 мг/м² або більше.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності препарат можна вводити після серйозного обговорення переваги/ризиків застосування. Треба уникати застосування Вінкрестину під час I триместру вагітності.

Під час лікування необхідно припинити годування груддю.

Якщо жінка приймала вінкрестин у період вагітності або завагітніла під час курсу лікування, то її необхідно попереджати про можливу небезпеку для плода.

Діти. Препарат призначають дітям за показаннями.

Особливості застосування.

Препарат треба застосовувати з особливою обережністю при одночасній або попередній терапії іншими цитостатичними засобами, або при радіотерапії, при наявності лейкопенії, тромбоцитопенії, порушеній функції печінки і хворим літнього віку.

При появі нейротоксичних ознак курс терапії треба перервати.

По ходу терапії необхідно регулярно контролювати кількість лейкоцитів у крові. У випадку, якщо кількість лейкоцитів стане менше 3000 в 1мм³, терапію необхідно припинити і профілактично слід призначати антибіотики.

Для попередження формування гострої подагричної нефропатії необхідно регулярно контролювати рівень сечової кислоти в крові і необхідно забезпечити введення достатньої кількості рідини. У разі необхідності слід застосовувати алопуринол.

Для підтримки регулярної роботи кишечника може стати необхідним застосування проносних або клізм. Вінкристин сульфат не рекомендується застосовувати пацієнтам із запорами та непрохідністю кишечника (особливо дітям).

Перед введенням препарату треба переконатися в тому, що голка знаходиться в судинному руслі. Введення препарату не в судинне русло може викликати болючу місцеву реакцію і некроз тканин, тому в такому випадку залишок препарату треба ввести в іншу вену. Місцеву реакцію можна пом'якшити місцевим введенням гіалуронідази.

Перед початком терапії жінок репродуктивного віку, слід попереджати про те, що можлива вагітність небажана, тому слід застосовувати негормональні протизаплідні засоби.

У хворих, яким проводили хіміотерапію з використанням вінкристину у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами, відомими як канцерогени, з'являлися повторні злоякісні захворювання.

Роль вінкристину у їх походженні не встановлена.

Необхідно ретельно слідкувати за тим, щоб при застосуванні вінкристину препарат не потрапив в очі. При випадковому попаданні в очі може виникнути сильне запалення (або якщо препарат перебував під тиском, навіть виразка роگیвки). Необхідно одразу ж ретельно промити пошкоджене око.

Вінкристин слід застосовувати з обережністю одночасно з нейротоксическими препаратами.

Під час лікування хворим необхідно регулярно проводити обстеження очного дна і полів зору. При мінімальній підозрі на ушкодження зорового нерва лікування слід припинити. Будь-які скарги на біль в очах або зниження зору вимагають ретельного офтальмологічного обстеження.

При застосуванні вінкристину відзначалися випадки виникнення гострої сечокиислої нефропатії, яка також може з'явитися після прийому інших протипухлинних лікарських засобів.

Вміст сечової кислоти в крові слід контролювати протягом перших 3-4 тижнів лікування, а також вживати відповідних заходів щодо запобігання сечокислий нефропатії. Слід проводити лабораторні дослідження до нормалізації цього показника. Під час лікування вінкристином періодично визначають концентрацію іонів натрію в сироватці крові. Гіпонатріємія розвивається внаслідок порушення секреції антидіуретичного гормону і її слід корегувати введенням 0,9 % розчину натрію хлориду.

Під час лікування препаратом слід систематично проводити електрокардіографічне дослідження.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає даних, які підтвердили б, що застосування вінкристину впливає на здатність керування транспортом або на роботу в умовах підвищеного травматизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вінкристин не можна застосовувати з препаратами, які блокують дію СYP3A ферменту печінки, оскільки це може привести до зниження метаболізації Вінкристину, збільшуючи цим його токсичність.

Препарат не можна застосовувати з: нейротоксическими препаратами (з аспарагіназою, з ізоніазидом та ітраконазолом).

Вінкристин можна застосовувати з обережністю з:

– мітоміцином (може з'являтися гостра задишка, бронхоспазм);

– фенітоїном (знижується рівень фенітоїну у плазмі крові і збільшується можливість появи судом).

Алопуринол, піридоксин та ізоніазид можуть збільшувати частоту виникнення ознак пригнічення функції кісткового мозку, викликаних прийомом цитотоксичних лікарських засобів. Механізм даного посилення дії препарату не був повністю класифікований.

Нейротоксичність вінкристину сульфату може посилювати нейротоксичність інших препаратів, що впливають на периферичну нервову систему.

Після прийому алкалоїдів барвінку відзначалися випадки гострої дихальної недостатності і тяжкого бронхоспазму. Такі реакції найчастіше зустрічалися при вживанні алкалоїдів барвінку у поєднанні з мітоміцином-С, і вони вимагають активного лікування, особливо якщо вже є легенева дисфункція. Ця реакція може розпочатися як через кілька хвилин після ін'єкції алкалоїду барвінку, так і через кілька годин, а також протягом 2-х тижнів після введення дози мітоміцину. Може з'явитися прогресуюча задишка, що вимагає постійного лікування. У цьому випадку вінкристин не слід більше призначати.

Одночасне пероральне і внутрішньовенне введення фенітоїну у поєднанні з протипухлинною хіміотерапією, що включає застосування вінкристину сульфату, призводило до зниження вмісту протисудомного препарату в крові і підвищувало можливість виникнення судом. Незважаючи на те, що сприятливий ефект алкалоїдів барвінку не встановлений, корекція дози фенітоїну (виходячи з періодичного контролю рівня його в крові) може знадобитися тільки при одночасному застосуванні фенітоїну з вінкристином.

З обережністю призначають вінкристин пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що інгібують метаболізм лікарських речовин під дією ізоферментів печінкового цитохрому Р450 підроддини СYP 3A, або пацієнтам з порушенням функції печінки. Одночасне призначення вінкристину сульфату та ітраконазолу (відомого інгібітора метаболізму) розглядається як причина більш швидкого початку дії та /або збільшення нервово-м'язових ускладнень (див. розділ «Побічні явища»). Передбачається, що дана взаємодія пов'язана зі зниженням метаболізму вінкристину.

При використанні вінкристину сульфату у комбiнації з L-аспарагіназою рекомендується введення вінкристину за 12-24 години до застосування ферменту, що необхідно для зниження токсичності, оскільки прийом L-аспарагінази швидше може знизити печінковий кліренс вінкристину.

При призначенні хіміотерапії спільно з променевою терапією у зонах, що охоплюють печінку, введення вінкристину слід відкласти до закінчення курсу променевої терапії.

Вінкристин сульфат збільшує клітинне захоплення метотрексату пухлинними клітинами. Даний принцип застосовується при проведенні терапії з використанням високих доз метотрексату.

Дигоксин: абсорбція дигоксину може бути знижена у пацієнтів, які одержують хіміотерапію.

Циклоспорин, такролімус: може виникати надмірна імуносупресія з ризиком лімфопроліферації.

При застосуванні комбiнації вінкристину і колонієстимулюючих факторів (G-CSF, GM-CSF) частішали випадки повідомлень про атипові нейропатії.

При застосуванні комбiнації вінкристину та дактиноміцину у пацієнтів з пухлиною Вільмса були зареєстровані випадки тяжкої гепатотоксичності.

При застосуванні з блеоміцином вінкристин може спричинити синдром Рейно у дозозалежній формі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Вінкристин є алкалоїдом рослини (*Catharanthus roseus*), який зворотно блокує у метафазі життєвого циклу клітини, мітоз. Вінкристин селективно блокує репараційний механізм ДНК у пухлинних клітинах, а також блокує синтез РНК шляхом блокування дії ДНК-залежної синтетази РНК.

Фармакокінетика. Вінкристин метаболізується у печінці і виділяється первинним чином з жовчю.

Максимальну концентрацію вінкристину визначили у жовчі через 60 хвилин після введення препарату внутрішньовенно. У сечі було знайдено лише 10-20 % введеного препарату у вигляді метаболіту або в незмінній формі. Вінкристин накопичується у підшлунковій залозі, селезінці, нирках, легенях і печінці.

Для виділення вінкристину в людини характерна трифазна крива з періодами напіввиведення: 4-5 хвилин, 2-3 години і 19-155 годин. Вінкристин інтенсивно зв'язується з клітинами та білками крові. Значний зв'язок з тканинами, повільне вивільнення препарату дає можливість тривалої експозиції нервових клітин, що може відігравати основну роль у появі клінічної нейротоксичності. Є велика різниця у розподілі і в кінцевій елімінації препарату в окремих хворих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізат: білий або жовтувато-білий ліофілізат; розчинник: безбарвний розчин без запаху.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 0С у захищеному від світла місці.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. 1 мг ліофілізату у флаконі; 10 мл розчинника в ампулі;
10 флаконів ліофілізату + 10 ампул розчинника в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження. Н-1103, Будапешт, вул. Демеря, 19-21, Угорщина.
Н-1103, Budapest, Gyomroi ut. 19-21, Hungary.