

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИНКРИСТИН-БЕЛМЕД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Винкрестин-Белмед.

Международное непатентованное или группировочное наименование: винкрестин.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав:

1 мл содержит:

действующее вещество: винкрестина сульфат – 0,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол, раствор серной кислоты концентрированной, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство. Алкалоид.

Код АТХ: L01CA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Винкрестин – алкалоид барвинка розового (*Catharanthus roseus*), относится к цитостатическим химиотерапевтическим средствам. Винкрестин связывается с белком-тубулином, что приводит к нарушению функции микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического веретена. Подавляет митоз в метафазе, препятствует метаболизму глутамата и возможному синтезу нуклеиновой кислоты.

Винкрестин оказывает довольно специфическое иммуносупрессивное действие при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, понижает уровень антитромбоцитарных антител, уменьшает инфильтрацию костного мозга лимфоцитами и их цитотоксическую активность в отношении тромбоцитов.

Фармакокинетика

После внутривенного введения винкрестин быстро выводится из крови. Спустя 15-30 мин более 90% препарата распределяется из сыворотки крови в ткани и другие компоненты крови. В равновесном состоянии объем распределения составляет $8,4 \pm 3,2$ л/кг.

133593



Через 20 мин после внутривенного введения более 50% дозы препарата связывается с компонентами крови, в основном с тромбоцитами, которые содержат тубулин в высоких концентрациях.

После внутривенного струйного введения винкристин проникает через гематоэнцефалический барьер лишь в незначительных количествах, однако при этом может оказывать неблагоприятные побочные эффекты на центральную нервную систему.

Винкристин метаболизируется главным образом в печени, возможно, микросомальной ферментной системой цитохрома P450 (изоферментом CYP3A).

Выведение винкристина из плазмы крови после быстрого внутривенного введения лучше всего описывается трехфазной моделью. Начальный, средний и конечный периоды полувыведения составляют 5 мин, 2,3 ч и 85 ч (интервал 19-155 ч) соответственно.

В связи с низким плазменным клиренсом для предотвращения кумулятивной токсичности перерыв между циклами лечения должен составлять не менее 1 недели.

Винкристин экскретируется в основном печенью, около 80% введенной дозы выводится с калом и 10-20% с мочой.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени возможно нарушение метаболизма препарата и в связи с этим снижение экскреции винкристина, что повышает у этих пациентов риск развития токсических эффектов. При необходимости дозу снижают.

Дети

У детей отмечены значительные индивидуальные различия фармакокинетических параметров препарата, таких как клиренс, объем распределения и период полувыведения. Указанные параметры различаются и в зависимости от возраста. Плазменный клиренс винкристина у детей обычно выше, чем у взрослых и младенцев, но четких данных о снижении клиренса у детей с увеличением возраста нет.

Показания к применению

- Острый лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, саркома Юинга, нейробластома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, множественная миелома, саркома Капоши, хориокарцинома матки, мелкоклеточный рак легкого.
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (устойчивая к глюкокортикостероидным препаратам и при неэффективности спленэктомии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к винкристину или любому другому компоненту препарата.
- Нейродистрофические заболевания (в частности димиелинизированная форма синдрома Шарко-Мари-Тута).



- Одновременная лучевая терапия с вовлечением области печени.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Угрожающая непроходимость кишечника, особенно у детей.
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью

При снижении функции печени, наличии запора, угнетении костномозгового кроветворения, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с ишемической болезнью сердца, при наличии нейропатии в анамнезе, острых инфекционных заболеваниях, при предшествующей химиотерапии или радиотерапии.

Применение в период беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано в период беременности и кормления грудью. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции при применении винкристина.

Способ применения и дозы

Винкрестин вводится строго внутривенно (избегать экстравазации) с интервалом в 1 неделю. Длительность инъекции должна составлять не менее 1 минуты.

Инtrateкальное применение препарата запрещено!

Дозу необходимо определять индивидуально, в зависимости от применяемой схемы лечения и клинического состояния больного.

Взрослым: обычно вводят 1,0-1,4 мг/м² поверхности тела, разовая доза не должна превышать 2 мг/м²; Максимальная общая доза составляет 10-12 мг/м².

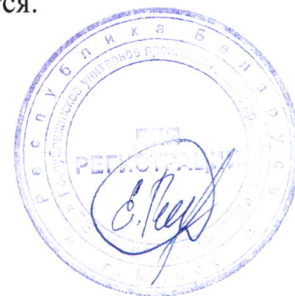
Детям: вводят 1,5-2,0 мг/м² поверхности тела. Для детей с массой тела ≤ 10 кг начальная доза должна составлять 0,05 мг/кг в неделю.

Курс терапии обычно составляет 4-6 недель.

При снижении функции печени (концентрация прямого билирубина в сыворотке крови ≥ 3 мг/100 мл (51 мкмоль/л) дозу винкристина необходимо снизить на 50%.

При появлении признаков тяжелого поражения нервной системы, особенно при развитии пареза, лечение винкристином проводить не следует. После исчезновения неврологической симптоматики при отмене препарата терапия может быть возобновлена в дозе, составляющей 50% от начальной.

При применении у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.



Способ введения

Инtrateкальное введение винкристина приводит к фатальной нейротоксичности!

Дозу винкристина следует рассчитать индивидуально и вводить крайне осторожно, поскольку передозировка может привести к тяжелым и даже летальным последствиям.

Винкрестин-Белмед вводится строго внутривенно, с интервалом в 1 неделю. Длительность инъекции должна составлять примерно 1 минуту. Перед введением необходимую дозу препарата отбирают из флакона при помощи стерильного шприца и разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида.

При введении следует соблюдать осторожность во избежание инфильтрации подкожных тканей. Экстравазация в ходе введения винкристина сульфата может вызвать значительное раздражение. Для предупреждения раздражения сосудов после введения винкристина сульфата вену следует тщательно промыть.

Не следует превышать рекомендованную терапевтическую дозу. Индивидуальные дозы не должны превышать 2 мг, подсчет лейкоцитов необходимо осуществлять до и после введения каждой дозы.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко – анафилактический шок, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: часто – периферическая сенсорная нейропатия (парестезия, потеря глубоких сухожильных рефлексов, отвисание стоп, мышечная слабость, атаксия, паралич), невралгии (в том числе боль в области челюсти, глотке, околоушных железах, спине, костях, мышцах и мужских половых железах), нарушение функций черепно-мозговых нервов (охриплость голоса, парез голосовых связок, птоз, нейропатия зрительного нерва и другие нейропатии), преходящая корковая слепота, нистагм, диплопия, атрофия зрительного нерва;

нечасто – судороги с повышением артериального давления, головная боль, головокружение, депрессия, ажитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха, нарушение двигательной функции;

частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.



Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор, боли в брюшной полости; нечасто – анорексия, снижение массы тела, тошнота, рвота, диарея, паралитическая кишечная непроходимость (особенно часто у детей);

редко – стоматит, некроз тонкого кишечника и/или его перфорация.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко – первичный тромбоз печеночных вен (особенно у детей).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – полиурия, дизурия, задержка мочеиспускания, вследствие атонии мочевого пузыря, гиперурикемия, уратная нефропатия.

Со стороны эндокринной системы: редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (гипонатриемия в сочетании с высоким уровнем выведения натрия с мочой без признаков нарушений функции почек и надпочечников, гипотензии, дегидратации, азотемии или отеков).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – стенокардия, инфаркт миокарда (у пациентов, ранее получивших радиотерапию в области средостения, при применении комбинированной терапии, включающей винкристин);

редко – повышение или понижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы: часто – острая дыхательная недостаточность и бронхоспазм, иногда выраженные и угрожающие жизни (наблюдались при применении винкристина с митомицином С).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – алоpecia.

Со стороны репродуктивной системы: очень часто – азооспермия, аменорея.

Со стороны системы кроветворения: часто – преходящий тромбоцитоз;

нечасто – выраженное угнетение функции костного мозга, анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

Обычно винкристин не оказывает существенного влияния на кроветворение.

Местные реакции: часто – раздражение в месте инъекции;

нечасто – при попадании препарата под кожу воспаление подкожно-жировой клетчатки, флебит, боль, некроз окружающих тканей.

Прочие: частота неизвестна – миалгия, артралгия, повышение температуры тела.

Передозировка

При случайной передозировке следует ожидать усиления дозозависимых побочных эффектов винкристина. Специфический антидот не известен. Лечение должно носить симптоматический характер: ограничение потребления жидкости, назначение диуретических средств (для предупреждения синдрома секреции АДГ), применение фенобарбитала (для предупреждения судорог), применение клизм и слабительных препаратов (предупреждение

непроходимости кишечника). Необходимо также наблюдать за деятельностью сердечнососудистой системы и осуществлять гематологический контроль.

Специфический антидот неизвестен. Гемодиализ не эффективен. Помимо вышеперечисленного может быть назначен кальция фолинат в дозе 100 мг внутривенно каждые 3 часа в течение 24 часов и затем каждые 6 часов в течение, по крайней мере, 48 часов. У детей в возрасте до 13 лет передозировка в 10 раз рекомендуемой дозы может привести к летальным результатам. В этой группе пациентов тяжелые симптомы могут возникать при дозах 3-4 мг/м². У взрослых введение однократной дозы 3 мг/м² или более может привести к летальному исходу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Винкоалколоиды метаболизируются изоферментом цитохрома P-450 CYP3A4 и являются субстратом для P-гликопротеина. В связи с этим при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 и P-гликопротеина, таких как ритонавир, нелфинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, флуоксетин, нефазодон, циклоспорин и нифедипин может наблюдаться повышение концентрации винкристина в плазме крови.

При одновременном введении итраконазола и винкристина побочные эффекты со стороны нервной системы развивались быстрее и/или были более выраженными, что, по-видимому, связано с угнетением метаболизма винкристина.

Введение фенитоина в сочетании с противоопухолевым лечением, включающим винкристин, приводило к снижению содержания фенитоина в крови и соответственно к снижению его противосудорожного эффекта.

Одновременное применение винкристина с другими миелодепрессивными препаратами и преднизолоном может усилить угнетение костномозгового кроветворения.

При одновременном применении с нейротоксическими препаратами (изониазид, аспарагиназа, циклоспорин) и ототоксическими препаратами наблюдается усиление побочных явлений со стороны нервной системы и системы слуха соответственно.

Винкристин снижает эффективность дигоксина и ципрофлоксацина.

Верапамил повышает токсичность винкристина.

При одновременном применении винкрестин ослабляет действие препаратов, применяемых при лечении подагры.

При одновременном применении с урикозурическими средствами повышается риск нефропатии.

При применении винкристина в комбинации с митомицином увеличивается вероятность развития угнетения дыхания и бронхоспазма.

При необходимости применения препарата в комплексе с аспарагиназой винкрестин следует



вводить за 12-24 часа до применения аспарагиназы. Назначение аспарагиназы до введения винкристина может нарушить его выведение из печени.

В связи с возможным угнетением функции иммунной системы, вызванным лечением винкристином, образование антител в ответ на вакцину может быть снижено. При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины. Пациенты с лейкемией в ремиссии не должны получать живую вирусную вакцину в течение не менее 3 месяцев после последнего лечения химиотерапией.

Фармакодинамическое взаимодействие винкристина с другими цитостатиками может усиливать терапевтический и токсический эффекты. Одновременное применение винкристина и других подавляющих функцию костного мозга лекарственных средств, таких как доксорубин (особенно в сочетании с преднизолоном) может усиливать депрессивное действие на костный мозг.

Радиотерапия может привести к повышению периферической нейротоксичности винкристина.

На фоне применения циклоспорина, такролимуса может развиваться чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации. В сочетании с блеомицином в зависимости от дозы винкристин может вызвать синдром Рейно. В ходе сопутствующего введения винкристина и колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF) чаще сообщалось об атипичных нейропатиях с ощущением покалывания или жжения в дистальных отделах конечностей.

Глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестины усиливают действие винкристина.

Совместимость

Фармацевтически не совместим с раствором фуросемида (образование осадка). Не следует смешивать винкристин с другими препаратами в одном шприце. Разбавлять винкристин можно только 0,9% раствором натрия хлорида.

Особые указания

Применять строго по назначению врача!

Винкристин-Белмед вводить только внутривенно!

Инtrateкальное применение препарата запрещено!

В случае инtrateкального введения необходимо немедленное нейрохирургическое вмешательство для предотвращения развития паралича, который может привести к смерти. В очень небольшом количестве случаев инtrateкального введения угроза жизни пациентам,



прогрессирование паралича и вероятная последующая смерть были предотвращены, однако это привело к тяжелым неврологическим осложнениям с ограниченным восстановлением в последующем.

В случае возникновения подобной ситуации лечение после ошибочной инъекции должно быть начато немедленно:

1. Удаление максимально допустимого объема спинномозговой жидкости через межпозвоночный доступ.
2. Введение эпидурального катетера в субарахноидальное пространство через межпозвоночное пространство выше первоначального доступа и введение раствора Рингера с лактатом. При наличии свежемороженой плазмы ее следует добавить к раствору Рингера с лактатом в количестве 25 мл на 1 л раствора.

Введение раствора Рингера с лактатом следует проводить непрерывной инфузией со скоростью 150 мл/ч, или со скоростью 75 мл/ч, если была добавлена свежемороженая плазма, как указано выше.

3. Введение внутрижелудочкового дренажа или катетера и продолжение промывания спинномозговой жидкости с удалением жидкости через межпозвоночный доступ, связанный с закрытой дренажной системой.

Скорость инфузии должна быть скорректирована для поддержания в спинномозговой жидкости уровня белка 150 мг/дл.

В дополнение могут быть приняты следующие меры, однако их применение не является обязательным вследствие неясной роли в сокращении нейротоксичности:

- Внутривенное болюсное введение 100 мг фолиновой кислоты с последующей инфузией со скоростью 25 мг/ч в течение 24 ч, а затем болюсным введением в дозе 25 мг каждые 6 часов в течение 1 недели.
- Внутривенное введение 10 г глутаминовой кислоты в течение 24 ч, а затем по 500 мг три раза в день перорально в течение одного месяца.
- Пиридоксин назначают в дозе 50 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 8 часов.

При экстравазации может развиваться некроз мягких тканей. Для его предупреждения рекомендуется обкалывание зоны экстравазата гиалуронидазой или гидрокортизоном в дозе 20-25 мг, также назначают согревающие компрессы на пораженный участок. Винкристин-Белмед с осторожностью назначают в ранний послеоперационный период, поскольку часть внутривенно введенного препарата может поступать в послеоперационную рану, вызывая отек, воспаление и локальный некроз тканей.



Во время лечения следует осуществлять регулярный гематологический контроль. В случае обнаружения лейкопении при введении повторных доз ~~следует соблюдать особую осторожность.~~

При появлении симптомов нейротоксичности лечение винкристином необходимо прекратить.

Женщинам и мужчинам во время лечения винкристином и как минимум в течение 3-х месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

При повышении концентрации мочевой кислоты рекомендуется ощелачивание мочи и назначение ингибиторов урикосинтеза.

Также периодически следует определять концентрацию ионов натрия в сыворотке крови.

Для коррекции гипонатриемии рекомендуется введение соответствующих растворов.

При повышении активности «печеночных» трансаминаз дозу винкристина следует снизить.

Пациенты, имевшие в анамнезе нейропатию, подлежат особому контролю. При появлении симптомов нейротоксичности лечение винкристином необходимо прекратить.

Для поддержки регулярной работы кишечника рекомендуется соблюдение соответствующей диеты, прием слабительных или применение клизм.

Во время лечения больным необходимо регулярно проводить исследования глазного дна и зрительных полей; при малейшем подозрении на повреждение зрительного нерва лечение прекращают. Любые жалобы на боль в глазах или снижение остроты зрения требуют тщательного офтальмологического обследования.

При потреблении большого количества жидкости требуется соблюдать осторожность из-за возможного риска развития синдрома неадекватной секреции АДГ, который устраняется при ограничении потребления жидкости.

Особое внимание следует обратить на пациентов с неврологическими расстройствами или нарушениями функции печени. Наблюдение за состоянием пациента необходимо при комбинированном применении винкристина и нейротоксических лекарственных средств.

При печеночной дисфункции могут повышаться концентрация и период полувыведения винкристина из плазмы крови, параллельно с усилением побочных эффектов.

Нейротоксическое действие винкристина может быть аддитивным с другими нейротоксичными препаратами или может быть усилено при облучении спинного мозга и наличии неврологического заболевания. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к нейротоксическому влиянию винкристина.

У пациентов, получавших химиотерапию винкристином в комбинации с противоопухолевыми лекарственными средствами с известным действием, развивались вторичные новообразования. Роль винкристина в данном явлении не определена.



Винкристин следует вводить с осторожностью пациентам с ишемическими расстройствами сердца (см. раздел «С осторожностью»).

Степень алопеции при химиотерапии можно уменьшить, применяя локальную гипотермию волосистой части головы или наложения сжимающей повязки. Сжимающую повязку на волосистую часть головы не накладывают при лейкозах и лимфомах, а также при наличии на волосистой части головы метастазов и инфильтратов.

Одышка и бронхоспазм чаще всего возникают при сочетании препарата с митомицином С и могут требовать интенсивного лечения, особенно при наличии исходной дыхательной недостаточности. Эти реакции могут возникать через несколько минут или часов после введения Винкристина-Белмед и в течение двух недель после введения митомицина С. Прогрессирующая одышка требует прекращения терапии винкристином.

В ходе индукции ремиссии при лечении острого лейкоза может повыситься уровень мочевой кислоты в крови этот показатель необходимо контролировать в течение первых 3-4-х недель лечения и принимать соответствующие меры по предупреждению развития нейропатии, обусловленной мочекислым диатезом. Лабораторные исследования повторяют до нормализации показателя.

Во время лечения Винкристин-Белмед необходимо проводить систематический ЭКГ-контроль.

В процессе лечения детей со злокачественными опухолями нужен мониторинг их интеллектуальной, эмоциональной, языковой сферы и деятельности центральной нервной системы.

Инструкция по обращению:

1. Химиотерапевтические препараты должны готовиться к применению только медицинскими работниками, которые прошли обучение безопасной работе с подобными лекарственными средствами.
2. Растворение и любое последующее разведение лекарственного средства необходимо проводить с использованием асептической техники в специально оборудованном месте. Готовить раствор рекомендуется непосредственно перед введением.
3. Медицинский персонал при осуществлении манипуляций с химиотерапевтическими препаратами в обязательном порядке должен использовать средства индивидуальной защиты (перчатки, спецодежда).
4. Во время беременности медицинские работники не должны допускаться к работе с химиотерапевтическими лекарственными средствами.

Следует избегать попадания раствора винкристина в глаза. В случае попадания раствора в глаза следует срочно обильно и тщательно промыть глаза большим количеством воды.



В случае случайного попадания на кожу необходимо тщательно промыть данный участок кожи большим количеством воды с жидким мылом.

В случае случайного попадания раствора на рабочие поверхности процедурного кабинета сотрудник в перчатках должен тщательно собрать лекарственное средство губкой и промыть место пролива водой.

После использования все материалы, использовавшиеся для инъекции (включая перчатки), а также неиспользованные остатки препарата и первичная упаковка должны быть утилизированы как опасные отходы в соответствии с нормативными требованиями для утилизации цитостатиков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая то, что при применении винкристина может развиваться нейротоксичность и другие симптомы, влияющие на общее состояние, в период лечения необходимо воздержаться от управления автомобилем и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,5 мг/мл.

По 1 мл и 2 мл в бесцветные стеклянные флаконы вместимостью 5 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикетку самоклеящуюся.

Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с/без контроля первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов вместе с равным количеством инструкций по применению в групповые коробки.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1 год 6 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель / Организация, принимающая претензии потребителей

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь



Юридический адрес и адрес для принятия претензий

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф: (+375 17) 220-37-16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Адрес места производства:

Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

МИНЗДРАВ РОССИИ

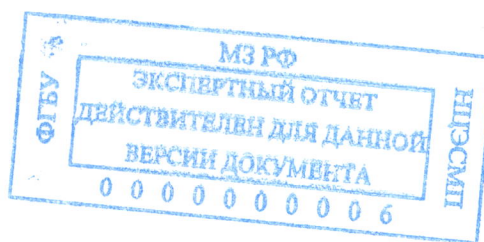
ЛП - 007912-280222

СОГЛАСОВАНО

Заместитель генерального директора
по инновационному развитию
РУП «Белмедпрепараты»



С.И. Марченко



133593