МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП-003309-[illegible]

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торговое название препарата: Винкристин-РОНЦ®

Международное непатентованное название: Винкристин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав: в 1 мл раствора содержится:

Активное вещество: винкристина сульфат - 1.0 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 100,0 мг

метилпарагидроксибензоат – 1.8 мг

пропилпарагидроксибензоат – 0.2 мг

натрия гидроксид – до pH 4.5

серная кислота - до pH 4,5

вода для инъекций до 1 мл

Описание: прозрачный от бесцветного до светло-желтого цвета раствор

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Винкристин – алкалоид барвинка розового (Catharanthus roseus), цитостатическое химиотерапевтическое средство. Винкристин, связываясь с молекулами белка - тубулина, приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического веретена и останавливает митоз на стадии метафазы. Винкристин также может изменять метаболизм аминокислот, цАМФ, глютатиона, активность кальмодулинзависимой Ca^{2+}-транспортной АТФазы, клеточное дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот и липидов, оказывает иммунодепрессивное воздействие.

Фармакокинетика. После внутривенного введения винкристин быстро распределяется в тканях организма. Связь с белками плазмы – 75-90 %, с форменными элементами крови – 15 %. Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Начальный, средний и конечный периоды полувыведения составляют 5 мин, 2,3 часа и 85 часов соответственно. Конечный период полувыведения может колебаться от 19 до 155 часов. Винкристин метаболизируется в печени и выводится, в основном, с желчью; 70-80 % выводится через кишечник в неизмененном виде и в виде метаболитов, от 10 до 20 %

выделяется почками. Фармакокинетические параметры обладают значительной индивидуальной вариабельностью.

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

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Дети

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

Показания к применению

Лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, саркома Юинга, рабдомиосаркома, саркома Капоши, опухоль Вильмса, нейробластома, хориокарцинома матки, мелкоклеточный рак легкого.

Винкристин также применяется при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (устойчивой к кортикостероидным препаратам и при неэффективности спленэктомии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к винкристину или любому другому компоненту препарата;
- нейродистрофические заболевания (в частности демиелинизирующая форма синдрома Шарко-Мари-Тута);
- тяжелые нарушения функции печени;
- угрожающая непроходимость кишечника, особенно у детей;
- одновременная лучевая терапия с вовлечением области печени;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: применять при угнетении костномозгового кроветворения, снижении функции печени, при наличии нейтропатии в анамнезе, наличии запора, острых инфекционных заболеваниях, при предшествующей химиотерапии или радиотерапии, у пациентов пожилого возраста.

МИНЗДРАВ ...

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Винкристин противопоказан к применению при беременности. 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

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

Интратекальное 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/м^2 поверхности тела. разовая доза не должна превышать 2 мг. Максимальная курсовая составляет 10-12 мг/м^2.

Детям: вводят 1,5-2,0 мг/м^2 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 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.

Побочное действие

Со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия (парестезия, потеря чувствительности, потеря глубоких сухожильных рефлексов, отвисание стоп, мышечная слабость, атаксия, паралич), невралгии (в том числе боли в челюстях, глотке, околоушных железах, спине, костях, мышцах и мужских половых железах), нарушение функций черепно-мозговых нервов (охрипость голоса, парез голосовых связок, птоз, нейропатия зрительного нерва и другие нейропатии), преходящая корковая слепота, нистагм, диплопия, атрофия зрительного нерва, судороги с повышением артериального давления, головная боль, головокружение, депрессия, ажитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха, нарушение двигательной функции.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.

Со стороны пищеварительной системы: запор, боли в брюшной полости, анорексия, снижение массы тела, тошнота, рвота, диарея, паралитическая кишечная непроходимость (особенно у детей), стоматит, некроз стенки тонкого кишечника и/или перфорация.

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

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

Со стороны эндокринной системы: 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: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (у пациентов, ранее получивших радиотерапию в области средостения, при применении комбинированной химиотерапии с включением винкристина), повышение или понижение артериального давления.

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

Со стороны системы кроветворения и системы гемостаза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, преходящий тромбоцитоз. Обычно винкристин не оказывает существенное влияние на кроветворение.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: анафилактический шок, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Местные реакции: раздражение в месте инъекции; при попадании препарата под кожу может развиться воспаление подкожно-жировой клетчатки, флебит, боль, некроз окружающих тканей.

Прочие: повышение температуры тела, артралгия, миалгия.

Передозировка

При случайной передозировке следует ожидать усиления побочных эффектов винкристина. Лечение должно носить симптоматический характер и должно включать в себя ограничение потребления жидкости, назначение диуретических средств (для предотвращения синдрома секреции АДГ), применение фенобарбитала (для предупреждения судорог), применение клизм и слабительных препаратов

МИНЗДРАВ РОССИИ

(предупреждение непроходимости кишечника). Необходимо также наблюдать за деятельностью сердечно-сосудистой системы и осуществлять гематологический контроль. 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.

Специфический антидот не известен. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Винкаалкалоиды метаболизируются изоферментом цитохрома Р-450 - CYP3A4 и являются субстратами для Р-гликопротеина. В связи с этим, при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 и Р-гликопротеина, таких как, например, ритонавир, нелфинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, флуокситин, нефазодон, циклоспорин и нифедипин может наблюдаться увеличение плазменной концентрации винкристина в крови. Одновременное введение итраконазола и винкристина было связано с более быстрыми и/или более выраженными нервно-мышечными побочными эффектами, что, вероятно, связано с торможением метаболизма винкристина.

Одновременное введение фенитоина в сочетании с противоопухолевым лечением, включающем винкристин, приводило к снижению содержания фенитоина в крови и соответственно к снижению противосудорожного эффекта.

Миелодепрессанты и преднизолон усиливают угнетение костномозгового кроветворения.

При одновременном приеме нейротоксических лекарственных препаратов (например, изониазид, аспарагиназа и циклоспорин) одновременно с винкристином возможно развитие тяжелой и продолжительной периферической нейропатии. Поэтому лекарственные средства с известными нейротоксическими эффектами следует назначать с осторожностью под постоянным неврологическим мониторингом.

Винкристин снижает эффективность дигоксина и ципрофлоксацина.

Верапамил повышает токсичность винкристина.

При одновременном применении винкристин ослабляет действие противоподагрических препаратов.

При одновременном применении с урикозурическими препаратами 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 винкристин можно вводить только за 12-24 ч до введения аспарагиназы. Назначение аспарагиназы до введения винкристина может нарушить его выведение из печени.

МИНЗДРАВ РОССИИ

В связи с возможным угнетением функции иммунной системы, вызванной 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 доксорубицин (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 развиться чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации

В сочетании с блеомицином в зависимости от дозы винкристин может вызывать синдром Рейно.

В ходе сопутствующего введения винкристина и колониестмулирующих фактров (G-CSF, GM-CSF) чаще сообщалось об атипичных нейропатиях с ощущением покалывания или жжения в дистальных отделах конечностей.

Не следует смешивать винкристин с другими препаратами в одном шприце.

Глюкортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестины усиливают действие винкристина.

Фармацевтически несовместим с раствором фуросемида (образование осадка).

Особые указания

Лечение винкристином должно проводиться под строгим контролем врача, имеющего опыт проведения терапии цитотоксическими препаратами.

Препарат следует вводить строго внутривенно. Интратекальное введение может привести к развитию смертельной нейротоксичности!

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

При повышении активности "печеночных" трансаминаз дозу винкристина следует снизить.

Периодически следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. Для коррекции гипонатриемии рекомендуется введение соответствующих растворов.

Особому контролю подлежат больные, имевшие в анамнезе нейропатию.

При появлении симптомов нейротоксичности лечение винкристином следует прекратить.

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

В случае экстравазации введение винкристина следует немедленно прекратить, а оставшуюся часть ввести в другую вену. Ощущение местного дискомфорта можно свести к минимуму путем местного введения гиалуронидазы и применения умеренного тепла или холодных компрессов.

С осторожностью следует назначать винкристин пожилым людям, так как нейротоксичность у них может быть более выраженной.

Любые жалобы на боль в глазах или снижение зрения требуют тщательного офтальмологического обследования.

Для предупреждения развития уратной нефропатии требуется регулярный контроль сывороточного уровня мочевой кислоты. При повышении уровня мочевой кислоты рекомендуется ощелачивание мочи и назначение ингибиторов урикосинтеза (аллопуринол).

С осторожностью винкристин назначают пациентам с ишемической болезнью сердца.

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

Побочные эффекты дозозависимы и при отмене могут полностью исчезнуть.

Недопустимо внутримышечное введение из-за возможности развития некроза тканей.

При работе с раствором винкристина следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. Избегать контакта с раствором! При попадании раствора на кожу, слизистые оболочки или в глаза необходимо тщательно промыть их большим количеством воды. Попадание винкристина в глаза может приводить к выраженному раздражению и язвенному поражению роговицы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 1 мг/мл.

По 1 мл, 2 мл или 5 мл во флакон светозащитного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой из бромбутилового каучука под обкатку алюминиевым колпачком или алюминиевым колпачком с пластмассовой вставкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Отпуск из аптек

По рецепту.

Производитель / Организация, принимающая претензии

Филиал «Наукопрофи» ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.18. тел./факс: (499) 324-14-34.

Директор
Филиала «Наукопрофи» ФГБУ
«РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России С.В. Копачевская