

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Винкристин-РОНЦ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Винкристин-РОНЦ®

Международное непатентованное или группировочное наименование: винкристин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав:

1 мл раствора содержит:

Действующее 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: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; алкалоиды барвинка и их аналоги.

Код АТХ: L01CA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Винкристин является противоопухолевым лекарственным средством цитостатического действия; представляет собой алкалоид барвинка розового (*Catharanthus roseus*), который, связываясь с белком - тубулином, приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического веретена. Подавляет митоз в метафазе. Винкристин селективно блокирует репарационный механизм ДНК в опухолевых клетках, а также блокирует синтез РНК путем блокировки действия ДНК-зависимой синтетазы РНК.

Фармакокинетика

После внутривенного введения винкристин быстро выводится из крови. Спустя 15–30 минут 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.

Через 20 минут 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 минут, 2,3 часа и 85 часов (интервал 19–155 часов) 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, 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 из вспомогательных веществ;
- 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

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

Применение препарата Винкристин-РОНЦ® во время беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции при применении винкристина.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Доза винкристина подбирается индивидуально, в зависимости от применяемой схемы лечения и клинического состояния больного.

Для взрослых: 1,0–1,4 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю, разовая доза не должна превышать 2 мг. Максимальная общая доза составляет 10–12 мг/м².

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

Курс терапии обычно составляет 4–6 недель.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

У пациентов с нарушениями функции печени и концентрацией билирубина в плазме крови выше 51,3 мкмоль/л рекомендуется снижение дозы 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.

Способ применения

Внутривенно.

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

Винкристин-РОНЦ® 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 только 0,9 % раствором натрия хлорида. При введении необходимо соблюдать осторожность во избежание экстравазации.

Инtrateкальное применение препарата запрещено!

Побочное действие

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, преходящий тромбоцитоз. Обычно винкристин не оказывает существенное влияние на кроветворение.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Эндокринные нарушения: 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).

Психические нарушения: депрессия, агитация, психозы, галлюцинации.

Нарушения 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 (охриплость 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, повышенная сонливость, спутанность сознания, нарушение сна, снижение слуха, нарушение двигательной функции.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: 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.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: острая дыхательная недостаточность и бронхоспазм, иногда выраженные и угрожающие жизни (наблюдались при применении винкристина в сочетании с митомицином).

Желудочно-кишечные нарушения: 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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: первичный тромбоз печеночных вен (особенно у детей).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, дизурия, задержка мочеиспускания вследствие атонии мочевого пузыря, гиперурикемия, уратная нефропатия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: азооспермия, аменорея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: раздражение в месте инъекции; при попадании препарата под кожу может развиваться воспаление подкожно-жировой клетчатки, флебит, боль, некроз окружающих тканей; повышение температуры тела.

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

(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 P-450 - CYP3A4 и являются субстратами для P-гликопротеина. В связи с этим, при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 и P-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 винкрестин, 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 винкрестином возможно развитие тяжелой и продолжительной периферической нейропатии. Поэтому лекарственные средства с известными нейротоксическими эффектами следует назначать с осторожностью под постоянным неврологическим мониторингом.

Винкрестин снижает эффективность дигоксина и ципрофлоксацина.

Верапамил повышает токсичность винкристина.

При одновременном применении винкрестин ослабляет действие противовоспалительных 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 винкрестин можно вводить только за 12–24 ч до введения аспарагиназы. Назначение аспарагиназы до введения винкристина может нарушить его выведение из печени.

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 развиваться чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации

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

Не следует смешивать винкристин с другими препаратами в одном шприце.

Глюкокортикостероиды, 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. Инtrateкальное введение винкристина может привести к смерти! Недопустимо внутримышечное введение винкристина из-за возможности развития некроза тканей.

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

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

С осторожностью следует применять винкристин у пожилых пациентов, так как нейротоксичность у них может быть более выраженной.

С осторожностью применяют винкристин у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Побочные эффекты дозозависимы и при отмене могут полностью исчезнуть.

При повышении концентрации мочевой кислоты рекомендуется ощелачивание мочи и назначение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол).

При повышении активности печеночных трансаминаз дозу винкристина следует снизить.

Периодически следует определять концентрацию ионов 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 необходимо прекратить. Для поддержки регулярной работы кишечника рекомендуется соблюдение соответствующей диеты, прием слабительных средств или применение клизм.

Любые жалобы на боль в глазах или снижение зрения требуют тщательного офтальмологического обследования. Следует избегать попадания раствора винкристина в глаза. Если это произошло, следует срочно обильно и тщательно промыть глаза большим количеством жидкости.

При случайном экстравазальном введении инъекцию следует немедленно прекратить, а оставшуюся часть препарата ввести в другую вену. Ощущение местного дискомфорта можно свести к минимуму путем местного введения гиалуронидазы и применения умеренного холода.

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

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая, что при применении винкристина может развиваться 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!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru

Производитель/Организация, принимающая претензии

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 18, филиал "Наукопрофи" ФГБУ

"НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

тел./факс: (499) 324-14-34

адрес электронной почты: info@naukoprofy.ru