

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Винкристин-Тева, 1 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винкристин.

Каждый мл раствора содержит 1,0 мг винкристина сульфата (в пересчете на безводное вещество).

Каждый флакон объемом 1 мл содержит 1 мг винкристина сульфата (в пересчете на безводное вещество).

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 2 мг винкристина сульфата (в пересчете на безводное вещество).

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 5 мг винкристина сульфата (в пересчете на безводное вещество).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до слабо-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

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

Винкристин также применяют при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (устойчивой к глюкокортикостероидным препаратам и при неэффективности спленэктомии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

Взрослым: 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.

Курс терапии обычно составляет 4–6 недель.

Особые группы пациентов

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.

Дети

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.

Способ применения

Внутривенно.

Винкристин вводится строго внутривенно, с интервалом в 1 неделю. Длительность инъекции должна составлять, примерно, 1 минуту.

Инtrateкальное применение препарата запрещено!

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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 грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При снижении функции печени, 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, при наличии запора, при одновременном применении с противогрибковыми препаратами из группы азолов.

Особые указания

Лечение винкристином должно проводиться под строгим контролем врача, имеющего опыт проведения терапии цитотоксическими препаратами. Препарат вводится только внутривенно. 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 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 антидиуретического гормона (АДГ), который устраняется при ограничении потребления жидкости.

Одновременное применение противогрибковых препаратов из группы азолов и винкристина ассоциировалось с нейротоксичностью и другими серьезными нежелательными реакциями, в том числе судорогами, периферической нейропатией, синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона и паралитической кишечной непроходимостью. У пациентов, получающих винкристин, противогрибковые препараты из группы азолов следует применять только при отсутствии альтернативных вариантов противогрибковой терапии (см. раздел 4.5.).

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Винкоалкалоиды метаболизируются изоферментом цитохрома Р-450 - СYP3A4 и являются субстратом для Р-гликопротеина. В связи с этим при одновременном применении ингибиторов СYP3A4 и Р-гликопротеина, таких как ритонавир, нелфинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, флуоксетин и нефазодон, может наблюдаться повышение концентрации винкристина в плазме крови.

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 винкристин 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 винкристин 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 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 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.

При одновременном применении противогрибковых препаратов из группы азолов (например, итраконазола, вориконазола, позаконазола, изавуконазола и флуконазола) возможно повышение концентрации винкристина в плазме крови, что может привести к раннему появлению или усилению степени тяжести нейротоксичности и других нежелательных реакций (см. раздел 4.4.). В связи с этим у пациентов, получающих

винкристин, противогрибковые препараты из группы азолов следует применять с осторожностью и только при отсутствии альтернативных вариантов противогрибкового лечения либо, когда потенциальная польза применения такой комбинации превышает возможные риски. В этом случае следует проводить тщательный мониторинг нежелательных реакций.

Фармацевтическое взаимодействие и вопросы совместимости

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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-Тева 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции обычно обратимы и имеют дозозависимый характер (за исключением аллергических реакций). Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.

Дети обычно лучше переносят винкристин, чем взрослые. У пациентов пожилого возраста имеется повышенная склонность к нейротоксичности.

Обычно винкристин не оказывает существенного влияния на кроветворение.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости НР использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)):

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»). В каждой частотной группе НР расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. НР в исследованиях, посвященных изучению применения винкристина или данные, полученные в результате пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактический шок, кожная сыпь, ангионевротический отек
Нарушения 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, агитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха, нарушение двигательной функции
	Частота неизвестна	Лейкоэнцефалопатия

Желудочно-кишечные нарушения	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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Первичный тромбоз печеночных вен (особенно у детей)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Полиурия, дизурия, задержка мочеиспускания вследствие атонии мочевого пузыря, гиперурикемия, уратная нефропатия
Эндокринные нарушения	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)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Стенокардия, инфаркт миокарда (у пациентов, ранее получивших радиотерапию в области средостения, при применении комбинированной терапии, включающей винкристин)
Нарушения со стороны сосудов	Редко	Повышение или понижение артериального давления
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Острая дыхательная недостаточность и бронхоспазм, иногда выраженные и угрожающие жизни (наблюдались при применении винкристина с митомицином С)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Азооспермия, аменорея
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Преходящий тромбоцитоз
	Нечасто	Выраженное угнетение функции костного мозга, анемия, лейкопения и тромбоцитопения
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Раздражение в месте инъекции
	Нечасто	При попадании препарата под кожу воспаление подкожно-жировой клетчатки, флебит, боль, некроз окружающих тканей
	Частота неизвестна	Миалгия, артралгия, повышение температуры тела

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При случайной передозировке следует ожидать усиления побочных эффектов винкристина.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Лечение должно носить симптоматический характер и должно включать в себя 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 сердечно-сосудистой системы и осуществлять гематологический контроль.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CA02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного введения винкристина 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.

Распределение

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 винкристина проникает через гематоэнцефалический барьер лишь в незначительных количествах, однако при этом может оказывать неблагоприятные побочные эффекты на центральную нервную систему.

Биотрансформация

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

Элиминация

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.

Фармакокинетика в особых случаях

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

При оценке генотоксичности была обнаружена потенциальная способность винкристина вызывать хромосомные нарушения, анеуплоидию и полиплоидию.

Субхроническая и хроническая токсичность

В исследованиях хронической токсичности нежелательные реакции включали нейротоксичность, подавление сперматогенеза, миелосупрессию и желудочно-кишечную токсичность.

Репродуктивная токсичность

В доклинических испытаниях показана тератогенность винкристина. Кроме того, в исследованиях репродуктивной токсичности у животных наблюдались неблагоприятные эффекты в отношении фертильности и эмбриотоксичность.

Мутагенность и канцерогенный потенциал

Доклинические данные отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Натрия гидроксида раствор 0,2 %

Серной кислоты раствор 5 %

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Препарат рекомендуется использовать сразу после разведения. Если его не использовали сразу после приготовления, то ответственность за сроки и условия хранения несет лицо, приготовившее раствор. Обычно не следует хранить приготовленный раствор более 24 часов при температуре 2-8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке). Не замораживать.

Условия хранения препарата после разбавления см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл, 2 мл и 5 мл во флакон из бесцветного стекла типа I (Ph.Eur., USP) с пробкой из бромбутилового каучука, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой из цветного полипропилена.

1 флакон, обтянутый прозрачной пленкой из ПВХ или ОПС, вместе с инструкцией (листком-вкладышем) в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Инtrateкальное введение винкристина может привести к смерти!

При работе с раствором винкристина следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. Во время беременности медицинские работники не должны допускаться к работе с химиотерапевтическими средствами. 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 привести к выраженному раздражению и язвенному поражению роговицы.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Все материалы, использованные для приготовления раствора и для его введения, должны быть подвергнуты утилизации в соответствии со стандартной процедурой утилизации цитотоксических препаратов, принятой в данном стационаре.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Винкрестин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.