

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

Веро-винкристин, 0,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винкристин.

Каждый мл раствора содержит 0,5 мг винкрестина (в виде сульфата).

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 1 мг винкрестина (в виде сульфата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

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 применяется при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (устойчивой к глюкокортикостероидным препаратам и при неэффективности спленэктомии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Доза винкрестина 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

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью 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.

Длительность инъекции должна составлять, примерно, 1 минуту. При введении необходимо соблюдать осторожность во избежание экстравазации.

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 винкристину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нейродистрофические заболевания (в частности димиелинизированная форма синдрома Шарко-Мари-Тута).
- Одновременная лучевая терапия с вовлечением области печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Угрожающая непроходимость кишечника, особенно у детей.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при снижении функции печени, угнетении костномозгового

кроветворения, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с ишемической болезнью сердца, при наличии нейропатии в анамнезе, острых инфекционных заболеваний, при предшествующей химиотерапии или радиотерапии, при наличии запора, при одновременном применении с противогрибковыми препаратами из группы азолов.

Лечение винкристином должно проводиться под строгим контролем врача, имеющего опыт проведения терапии цитотоксическими препаратами. Препарат вводится только внутривенно. Интратекальное 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 винкрестин у пожилых пациентов, так как нейротоксичность у них может быть более выраженной.

С осторожностью применяют винкрестин 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 или применение клизм.

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

Вспомогательные вещества

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

Винкаалкалоиды метаболизируются изоферментом цитохрома P-450 CYP3A4 и являются субстратом для Р-гликопротеина. В связи с этим при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 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 пациента в ответ на введение вакцины. Пациенты с лейкоемией 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 винкрестина может вызвать синдром Рейно. В ходе сопутствующего введения винкрестина 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 винкрестина.

При одновременном применении противогрибковых препаратов из группы азолов (например, итраконазола, вориконазола, позаконазола, изавуконазола и флуконазола) возможно повышение концентрации винкрестина 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 винкрестин, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

Препарат противопоказан при беременности.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

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

Нейротоксичность винкристина может отрицательно повлиять на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания, поэтому в период лечения следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Резюме нежелательных реакций

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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – преходящий тромбоцитоз;

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

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – анафилактический шок, кожная сыпь и ангионевротический отек.

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 нервной системы:

часто – периферическая сенсомоторная нейропатия (парестезия, 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 др. 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 двигательных функций;

частота неизвестна – лейкоэнцефалопатия.

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 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 перфорация.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – первичный тромбоз печеночных вен (особенно у детей).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – полиурия, дизурия, задержка мочеиспускания, вследствие атонии мочевого пузыря,

гиперурикемия, уратная нефропатия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень часто – азооспермия, аменорея.

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 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

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

При случайной передозировке следует ожидать усиления нежелательных реакций препарата Веро-винкристин.

Лечение

Специфический антидот не известен. Лечение симптоматическое: ограничение потребления жидкости, назначение диуретических средств (для предупреждения синдрома секреции АДГ), применение фенobarбитала (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

Винкристин – алкалоид барвинка розового (*Catharanthus roseus*), относится к цитостатическим химиотерапевтическим средствам. Винкристин связывается с белком-тубулином и приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического веретена.

Фармакодинамические эффекты

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 винкристин 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.

Распределение

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.

Биотрансформация

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

Элиминация

Выведение винкрестина 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.

Фармакокинетика в особых случаях

Печеночная недостаточность

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

При оценке генотоксичности была обнаружена потенциальная способность винкристина вызывать хромосомные нарушения, анеуплоидию и полиплоидию. В исследованиях хронической токсичности нежелательные реакции включали нейротоксичность, подавление сперматогенеза, миелосупрессию и желудочно-кишечную токсичность. В доклинических испытаниях показана тератогенность винкристина. Кроме того, в исследованиях репродуктивной токсичности у животных наблюдались неблагоприятные эффекты в отношении фертильности и эмбриотоксичность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Маннит)

Серная кислота 1 М раствор или

Натрия гидроксид 1 М раствор*

Вода для инъекций

*Используется при необходимости для корректировки pH раствора препарата в технологическом процессе.

6.2. Несовместимость

Фармацевтически несовместим с раствором фуросемида (образование осадка). Не следует смешивать винкристин с другими препаратами в одном шприце.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

1 год.

После первого вскрытия

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

Хранить при температуре не выше 8 °С.

Разбавленный раствор химически и физически стабилен в течение 48 часов при 2–8 °С. С точки зрения микробиологической чистоты разведенный раствор следует использовать немедленно, допускается хранение разбавленного раствора в холодильнике (2–8 °С) в течение не более 24 часов. Химическая и физическая стабильность разбавленного раствора была продемонстрирована в течение 96 часов при 2–8 °С, а также при 25 °С при разбавлении до диапазона концентраций от 0,01 до 0,1 мг/мл в растворе хлорида натрия 0,9 % для инфузий или в 5 % растворе декстрозы для инфузий.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл во флаконы бесцветного или светозащитного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми с обкаткой колпачками алюмопластиковыми.

1 флакон с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

5 или 10 флаконов с листком-вкладышем помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

50, 85, 100 флаконов с равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного 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!

Перед введением необходимую дозу препарата отбирают из флакона при помощи стерильного шприца и разбавляют только 0,9 % раствором натрия хлорида.

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

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Электронная почта: info@veropharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001289)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Веро-винкристин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на информационном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).