

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Веро-винкрестин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веро-винкрестин

Международное непатентованное или группировочное наименование: винкрестин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Винкрестина сульфат 0,5 мг

Вспомогательные вещества:

Маннитол (Маннит) 100 мг

Серная кислота 1 М раствор или

Натрия гидроксид 1 М раствор* до рН 4,5

Вода для инъекций до 1 мл

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

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

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

Код АТХ: L01CA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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.

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 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.

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 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.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени возможно нарушение метаболизма препарата и, в связи с этим, снижение экскреции винкрестина, 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.

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к винкристину или любому из вспомогательных веществ
- 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

С осторожностью

При снижении функции печени, угнетении костно-мозгового 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.

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 месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Препарат противопоказан при беременности.

Лактация

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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.

Детям: 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.

Препарат Веро-винкристин 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!

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.

Побочное действие

Побочные действия 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.

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 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, агитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха, нарушение двигательных функций; 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 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 иммунной системы:

редко – анафилактический шок, кожная сыпь и ангионевротический отек.

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 – алопеция.

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.

Передозировка

Симптомы

При случайной передозировке следует ожидать усиления дозозависимых побочных эффектов препарата Веро-винкристин.

Лечение

Специфический антидот не известен. Лечение симптоматическое: 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Винкаалкалоиды 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 винкрестин, 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.

Винкрестин 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 винкрестином, 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 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 винкрестина 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 винкрестин с другими препаратами в одном шприце. Разбавлять винкрестин можно только 0,9 % раствором натрия хлорида.

Особые указания

Лечение винкрестином 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 винкрестином 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 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 ксантинооксидазы (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 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.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нейротоксичность винкристина может отрицательно повлиять на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания, поэтому в период лечения следует воздержаться от управления транспортным средством и занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 0,5 мг/мл.

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

1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 или 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.09.2022 № 22097
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Срок годности

1 год.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Адрес принятия претензий:

Россия, 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