

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tevacristine 1 mg/ml solution for injection

Тевакрисдин 1 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 1 ml съдържа 1 mg Винкристинов сулфат (*Vincristine sulphate*).

Всеки флакон от 2 ml съдържа 2 mg Винкристинов сулфат (*Vincristine sulphate*).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 5 mg Винкристинов сулфат (*Vincristine sulphate*).

1 ml от разтвора съдържа 1 mg винкристинов сулфат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен или бледо жълт разтвор, без видими частици, с изключение на въздушни мехурчета.

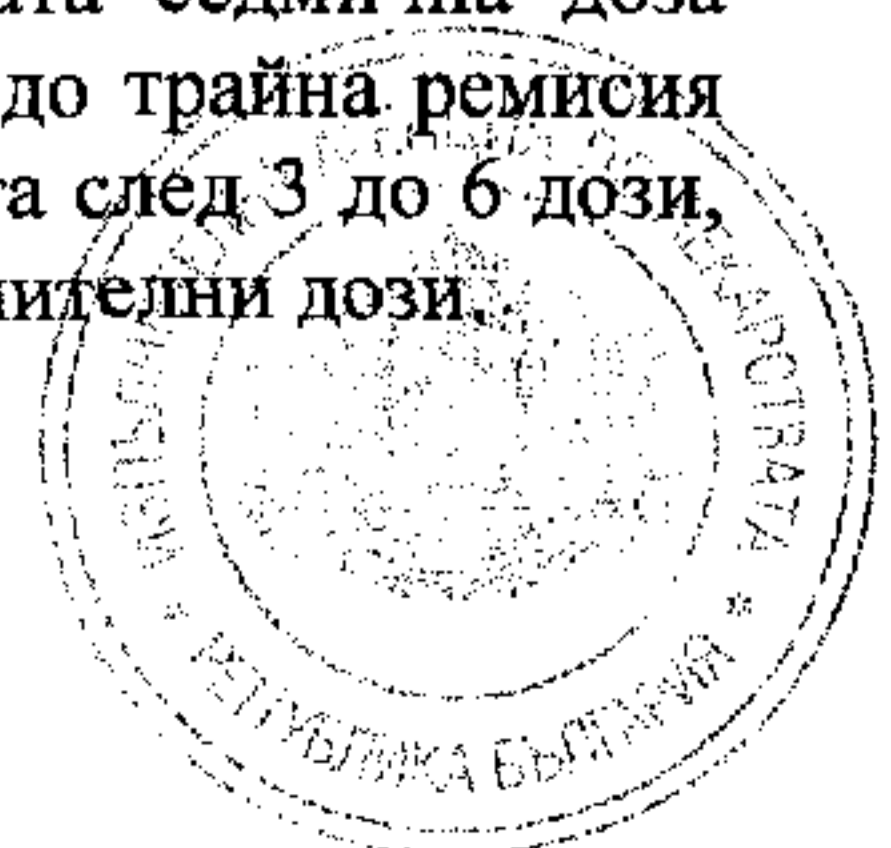
pH на разтвора е 3,5 – 5,5, а осмоалитетът е приблизително 600 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тевакрисдин 1 mg/ml инжекционен разтвор се използва самостоятелно или в комбинация с други онколитични лекарства за лечение на:

1. Остра лимфобластна левкемия.
2. Малигнени лимфоми, включително болест на Ходжкин и Не-Ходжкинови лимфоми.
3. Множествен миелом.
4. Солидни тумори, включително (метастатичен) карцином на млечната жлеза, дребноклетъчен белодробен карцином;
5. Сарком на Ewing, ембрионален рабдомиосарком, примитивни невроектодермални тумори (като медулобластом и невробластом) тумор на Wilm и ретинобластом.
6. Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТП). Пациентите с истинска ИТП, рефрактерна на спленектомия и краткотрайно лечение с глюкокортикоиди може да отговорят на винкрисдин, но лекарственият продукт не се препоръчва като първа линия на лечение за това заболяване. Препоръчаната седмична доза винкрисдин прилагана в продължение на 3–4 седмици, води до трайна ремисия при някои пациенти. Ако пациентът не отговори на терапията след 3 до 6 дози, малко вероятно е да се получи благоприятен отговор с допълнителни дози.



4.2 Дозировка и начин на приложение

ВИНКРИСТИНОВ СУЛФАТ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА САМО ИНТРАВЕНОЗНО. АКО СЕ ИЗПОЛЗВАТ ДРУГИ ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ Е ФАТАЛНО ЗА ПАЦИЕНТА.

Вижте точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

Дозировка

При изчисляването и прилагането на дозата трябва да се предприемат изключителни мерки, защото предозирането може да доведе до много тежки или дори фатални резултати. Когато се използва като монотерапия, дозата трябва да бъде прилагана на интервали от 1 седмица. В комбинация с други антинеопластични лекарства дозата и честотата зависят от протокола.

Обичайната доза за възрастни е $1,4 \text{ mg/m}^2$ (максимално 2 mg) веднъж седмично.

Деца могат да понесат по-висока доза: $1,5\text{-}2,0 \text{ mg/m}^2$ седмично. За деца с тегло 10 kg или по-малко, обичайната начална доза е $0,05 \text{ mg/m}^2$ веднъж седмично.

Пациенти в старческа възраст

Подходяща е обичайната за възрастните доза.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане или със стойност на директния серумен билирубин над $3 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ се препоръчва намаляване на дозата на Тевакрисин с 50%. Поради чернодробния метаболизъм и екскрецията на винкрисин през жлъчката, при пациенти с обструктивна жълтеница или друго чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на дозата. Пациентите с чернодробно заболяване, при които билиарната екскреция е нарушена може да получат по-тежки нежелани реакции.

В случай на тежка невротоксичност, Тевакрисин не трябва да се прилага, особено в случай на пареза. Когато след преустановяване на приложението на Тевакрисин оплакванията намалеят, лечението може да се продължи с 50% от първоначалната доза.

Начин на приложение

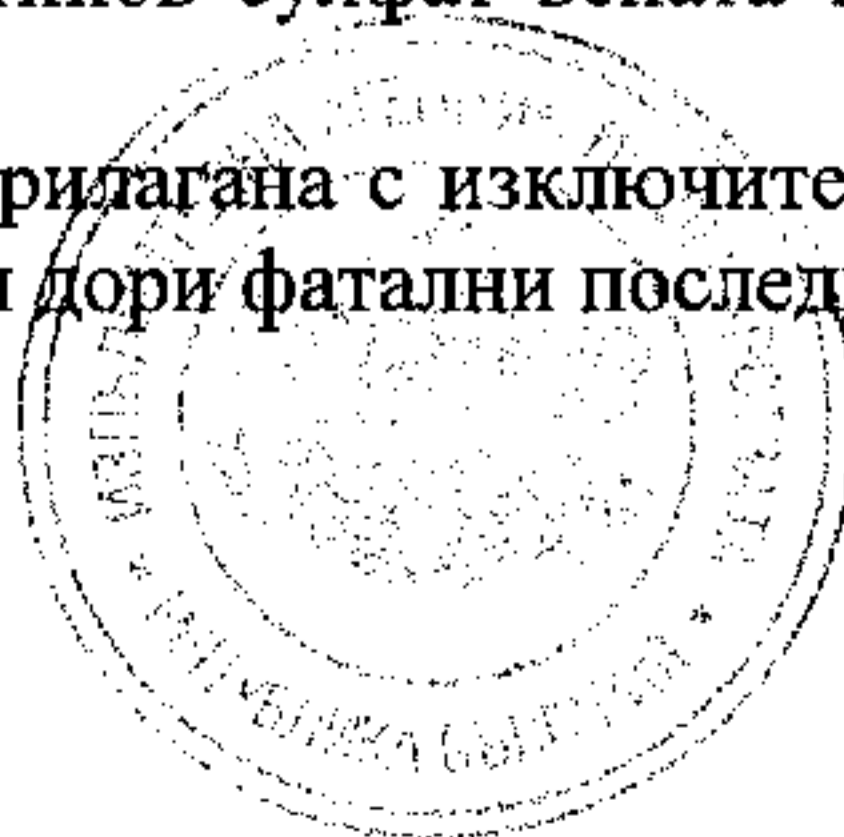
Тевакрисин трябва да се прилага само под строг контрол от лекар с опит в лечението с цитотоксични продукти.

Инtrateкалното приложение на винкрисин води до малигнена невротоксичност. Тевакрисин може да бъде прилаган под формата на интравенозна инфузия или болусна инжекция за не по-кратко от 1 минута, в течаща венозно-капкова инфузия.

Внимание: изключително важно е иглата да бъде правилно позиционирана във вената преди да се инжектира лекарството.

Трябва да се предприемат мерки така, че да се избегне инфилтриране на подкожните тъкани. Екстравазация по време на интравенозно приложение на винкрисинов сулфат може да причини тежък възпалителен процес (вж. точка 4.4). За да се предотврати съдово възпаление, след прилагането на винкрисинов сулфат вената трябва да бъде промита добре.

Дозата Тевакрисин трябва да бъде изчислена и прилагана с изключително внимание, тъй като предозирането може да има много тежки и дори фатални последици.



Дозата не трябва да се повишава над нивото, което има терапевтичен ефект. Като цяло, отделните дози не трябва да надхвърлят 2 mg; броят на левкоцитите трябва да се контролира преди и след всяко приложение.

4.3 Противопоказания

Тевакристин е противопоказан:

- при пациенти, които са свръхчувствителни към винкристинов сулфат или някое от помощните вещества;
- при пациенти с невромускулни заболявания (като демиелинизираща форма на синдрома на Charcot-Marie-Tooth);
- при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция;
- при пациенти с констипация и начален илеус, особено при деца;
- при пациенти, след радиотерапия, при която е бил ангажиран черния дроб.

Освен това трябва да се обърне специално внимание на състоянията, описани в точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

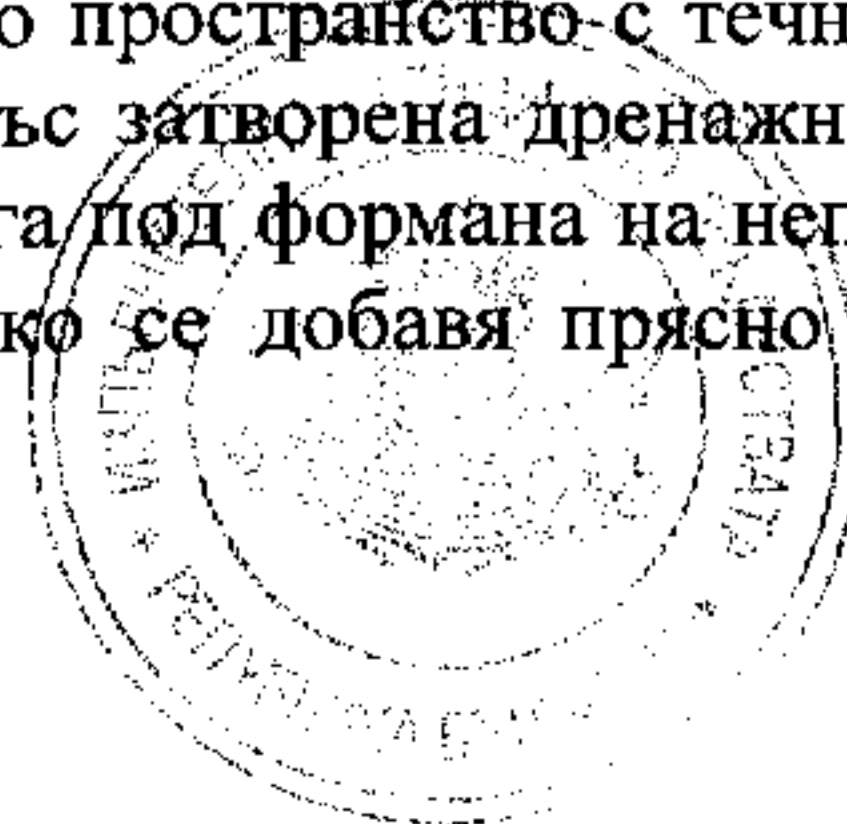
Тевакристин трябва да се прилага само под строг контрол от лекар с опит в лечението с цитотоксични продукти.

Спринцовките, съдържащи този продукт трябва да бъдат обозначени по следния начин: **ВИНКРИСТИН, САМО ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ. АКО СЕ ИЗПОЛЗВАТ ДРУГИ ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ Е ФАТАЛНО ЗА ПАЦИЕНТА.** Интратекалното приложение на винкристин води до малигна невротоксичност.

След интратекално приложение в следствие на небрежност, за да се предотврати асцендираща парализа водеща до смърт, е необходима незабавна неврохирургическа интервенция. Животозастрашаващи парализи и последваща смърт са избегнати при много малък брой пациенти, но са довели до тежки неврологични последици, с ограничени възможности за възстановяване.

Въз основа на публикуваните данни относно лечението на тези случаи, ако винкристин по погрешка бъде приложен интратекално, **незабавно след инжекцията** трябва да се започне следното лечение:

1. Източване на безопасно количество гръбначно-мозъчна течност посредством лумбален достъп.
2. Въвеждане на епидурален катетър в субарахноидалното пространство през интервертебрален достъп над първоначалната лумбална пункция и иригация на гръбначно-мозъчната течност с разтвор на Ringer лактат. Да се изиска прясно замразена плазма и ако е налична, на всеки 1 l разтвор на Рингер да се добавят по 25 ml плазма.
3. Поставяне на интравентрикуларен дрен или катетър от неврохирург и продължителна промивка на цереброспиналното пространство с течност, която се отстранява през лумбален достъп, свързан със затворена дренажна система. Разтворът на Рингер Лактат трябва да се прилага под формата на непрекъсната инфузия със скорост 150 ml/h или 75 ml/h, ако се добавя прясно замразена плазма.



Скоростта на инфузията трябва да бъде адаптирана така, че да поддържа нивото на протеините в ликвора 150 mg/dl.

Освен това, в допълнение се прилагат и следните мерки, но те може би не са от съществено значение:

Интравенозно се прилага фолиева киселина, като 100 mg болус и след това се влива със скорост от 25 mg/h в продължение на 24 часа; последва се от дози от 25 mg болус, прилагани на всеки 6 часа в продължение на 1 седмица. Интравенозно приложение на 10 g глутаминова киселина за 24 часа, последвано от 500 mg три пъти дневно през устата за 1 месец. Под формата на интравенозна инфузия за 30 минути е даван пиридоксин в доза 50 mg на всеки 8 часа. Тяхната роля в ограничаване на невротоксичните ефекти е неясна.

Трябва да се избягва контакт на винкристинов сулфат с очите. Това може да доведе до тежко възпаление или улцерации на роговицата (особено, ако лекарственият продукт се прилага под налягане). В случай на контакт, очите трябва незабавно да се промият с голямо количество вода. Пациентите трябва да се консултират с лекар или специалист офталмолог, ако възпалението на очите персистира.

В случай на инцидентно попадане върху кожата, участъкът трябва да се измие обилно с вода, след това с мек сапун и да се изплакне внимателно.

Да се избягва екстравазация. Ако настъпи екстравазиране, инжекцията трябва да бъде прекратена незабавно, а оставащата доза да бъде приложена през друг венозен съд. Локалното приложение на хиалуронидаза 250 IU/ml (1 ml подкожно около лезията) и леко затопляне на мястото на екстравазацията спомогат за разпръскване на лекарството, ограничаване на дискомфорта и възможната поява на целулит до минимум. В отделението където се прилага винкристинов сулфат, трябва да е на разположение болничен набор за лечение на екстравазация на цитостатици.

Необходимо е да се обърне специално внимание на пациентите с предшестващо неврологично нарушение или нарушение на чернодробните функции. При комбинираната употреба на винкристинов сулфат с медикаменти с потенциална невротоксичност, се изисква внимателно наблюдение на пациентите.

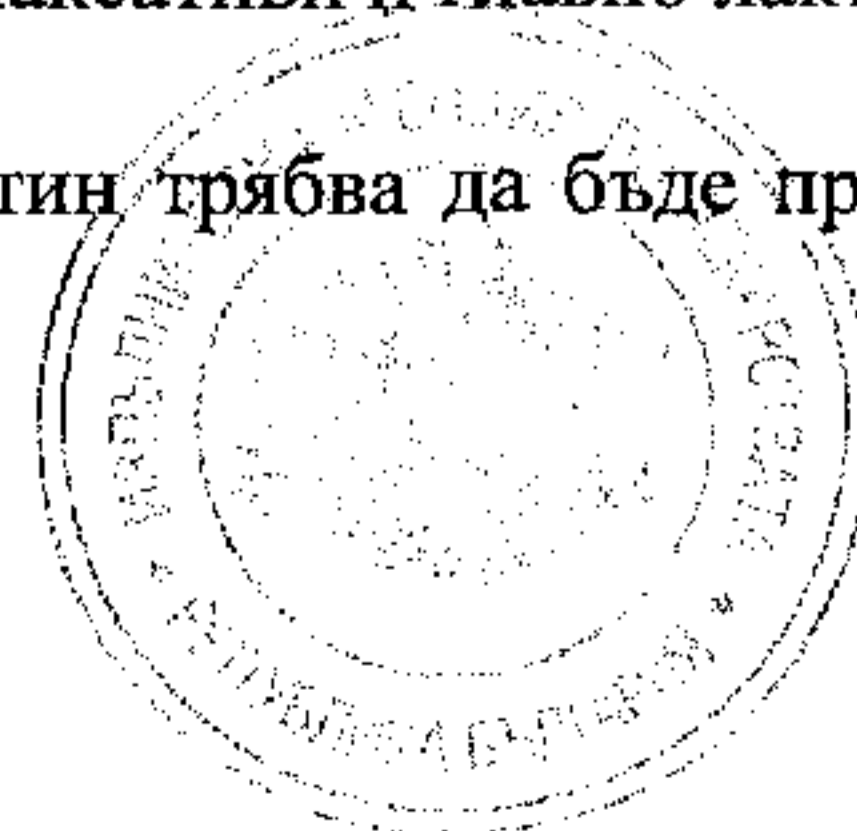
Нарушената чернодробна функция може да повиши концентрацията в циркулацията и плазмения полу-живот на винкристин с увеличаване на неговите нежелани ефекти.

Невротоксичните ефекти на винкристинов сулфат може да бъдат адитивни с други невротоксични лекарства или да се повишат след облъчване на гръбначния мозък и неврологично заболяване. Пациентите в старческа възраст може да са по-податливи на невротоксичните ефекти на винкристинов сулфат.

Пациенти, получаващи химиотерапия с винкристин в комбинация с противоракови лекарства, за които е известно, че са канцерогенни развиват втора неоплазия. Ролята на винкристин в този процес не е определена.

Препоръчват се профилактични мероприятия за предотвратяване на констипация, като спазване на подходящ диетичен режим и употребата на лаксативи и главно лактулоза.

При пациенти с исхемична болест на сърцето винкристин трябва да бъде прилаган с повишено внимание.



Тъй като е възможно развитие на левкопения, и лекарят и пациентът трябва да бъдат бдителни по отношение появата на инфекция. При поява на левкопения, трябва да се предприемат подходящи мерки, сред които и внимателно обсъждане на времето за прилагане на следващата доза Тевакристин. Преди прилагането на всяка отделна доза трябва да се осъществява контрол на кръвната картина.

Поради повишен риск от левкопения и тромбоцитопения при пациентите, при които предхождаща химиотерапия или естеството на заболяването водят до потискане на костно-мозъчната функция е необходимо внимателно наблюдение.

По време на индукционната терапия при остра левкемия може да се установи остро повишаване нивото на пикочната киселина в серума; затова този показател трябва да се контролира често през първите 3-4 седмици от лечението или да се вземат съответните мерки за предотвратяване на невропатия, причинена от пикочна киселина.

По време на лечението и шест месеца след прекратяването му и мъжете и жените трябва да използват методи за контрацепция (вж. също точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, общи за всички цитостатици

Поради повишения тромбогенен риск при туморни заболявания, употребата на антикоагуланти е честа. Високата интра-индивидуална вариабилност на съсирваемостта в хода на заболяванията и вероятността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия изискват, ако се вземе решение за лечение на пациента с перорални антикоагуланти, да се увеличи честотата на мониториране на INR (международно нормализирано съотношение).

Инхибитори на цитохром P450 изоензими и P-гликопротеин

Винка-алкалоидите се метаболизират от изоензим цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и са субстрати за P-гликопротеина. Затова, когато се прилагат едновременно инхибитори на CYP3A4 и субстрати за P-гликопротеин, като например ритонавир, нелфинавир, кетоназол, итраконазол, еритромицин, циклоспорин, нифедипин и нефазодон може да възникне повишена плазмена концентрация на винкристин. Едновременното прилагане на итраконазол и винкристин се свързва с ранни и/или с увеличена тежест невромускулни нежелани реакции, вероятно свързани с инхибирането на метаболизма на винкристин.

Фенитоин и фосфениоин

Докладвано е, че едновременното приложение на фенитоин и антинеопластични химиотерапевтични комбинации, които включват винкристин водят до понижено ниво на фенитоин и повишен проконвулсивен ефект. Тази комбинация не се препоръчва. Ако не може да бъде избегната, определянето на дозата трябва да се основава на определяне нивото на фенитоин в кръвта.

Други цитостатици

С други цитостатици могат да се изявят фармакодинамични взаимодействия: потенциране на терапевтичния и токсичния ефект. Успоредната употреба на винкристин с други лекарствени продукти, които подтискат костния мозък като



доксорибуцин (особено в комбинация с преднизон) може да потенцира миелодепресивния ефект.

Аспарагиназа/ изониазид и други невротоксични лекарствени продукти

При прилагането на невротоксични лекарствени продукти (като изониазид и L-аспарагиназа, и циклоспорин А) на пациенти, които са лекувани с винкрестин, трябва да се има предвид възможността за развитие на тежка и пролонгирана невропатия. При тези пациенти лекарствените продукти с известни невротоксични ефекти трябва да се прилагат с внимание и под непрекъснат неврологичен контрол.

Ваксини/убити вируси

Тъй като нормалната имунна система може да е потисната вследствие на лечението с винкрестин, образуването на антитела от организма като реакция на ваксината може да бъде намалено. Интервалът между спиране на лечението с имуносупресора и възстановяване на способността на организма да реагира на ваксините, зависи от активността и типа на имуносупресора, основното заболяване и други фактори; приблизителният срок варира между 3 месеца и 1 година.

Ваксини/живи вируси

Тъй като нормалната имунна система може да е потисната вследствие на лечението с винкрестин, едновременната употреба на живи вирусни ваксини може да потенцира репликацията и нежеланите реакции на вирусната ваксина и/или може да намали антителния отговор на организма спрямо ваксината; такива пациенти трябва да бъдат ваксинирани с изключителна предпазливост и внимателна оценка на хематологичния им статус и само с одобрението на лекуващия лекар. Интервалът между спиране употребата на лекарствените продукти с имуносупресивен ефект и възстановяване способността на организма да реагира на ваксината зависи от активността и типа на имуносупресивната терапия, основното заболяване и други фактори; приблизителният срок варира между 3 месеца и 1 година. Пациенти с левкемия, в ремисия не трябва да получават живи вирусни ваксини поне 3 месеца след последния химиотерапевтичен курс.

Дигоксин

При пациенти на химиотерапия абсорбцията на дигоксин може да бъде намалена. Затова при някои пациенти терапевтичният ефект на дигоксин може да бъде намален. По тази причина, когато се прилагат такива комбинации е необходимо внимание и корекция на дозата на дигоксина.

Митомицин С

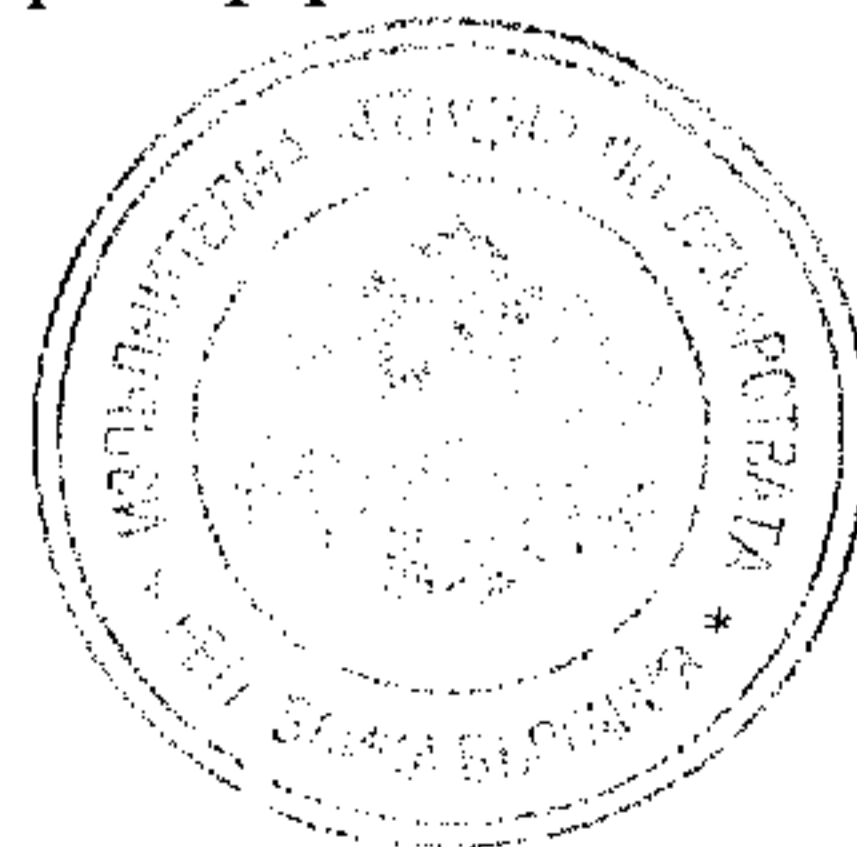
Възможна е появата на остри белодробни усложнения.

Лъчетерапия

Лъчетерапията може да увеличи периферната невротоксичност на винкрестина.

Циклоспорин, такролимус

Може да се развие тежка имуносупресия и риск от лимфопрлиферативни заболявания.



Други

По време на едновременната употреба на винкрисдин и колони-стимулиращи фактори (G-CSF, GM-CSF) по-често се съобщава за поява на атипични невропатии с парене и мравучкане на дисталните части на крайниците.

При пациенти с тумор на Wilms се съобщава за тежка чернодробна токсичност при комбиниране на винкрисдин и дактиномицин.

В комбинация с блеомицин винкрисдин може да предизвика появата на синдром на Raynaud по дозо-зависим механизъм.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на винкрисдин при бременни жени. Проучванията при животни показват тератогенност и друга репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на проучванията при животни и фармакодинамиката на активното вещество, винкрисдин не трябва да се използва по време на бременност и особено през първия триместър. Ако по време на терапията с винкрисдин настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможните опасности за плода.

И мъжете и жените трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и до 6 месеца след лечението (вж. също точка 4.4).

Ако по време на терапията настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана за рисковете за нероденото дете и трябва внимателно да бъде наблюдавана.

Винкрисдин може да има генотоксични ефекти. Затова, ако по време на лечението пациентката забременее, трябва да се обсъди възможността за генетична консултация, както и същата да се препоръча на пациенти, желаещи да имат деца след лечението.

Кърмене

Не е известно дали винкрисдин се екскретира в кърмата. По време на лечението с Тевакрисдин кърменето трябва да бъде преустановено.

Фертилитет

Прилагането на винкрисдин може да предизвика необратим инфертилитет. Обратимостта на тези ефекти зависи от възрастта на пациента и приложената доза. Често при мъже, лекувани с комбинирана химиотерапия, включваща винкрисдин и преднизон с циклофосфамид или мехлоретамин и прокарбазин се наблюдава азооспермия. Не толкова често се наблюдава аменорея при жени, лекувани с химиотерапия, включваща винкрисдин.

Пациентите трябва да се насочат за консултация относно техните бъдещи оплодителни способности. Мъжете трябва да се консултират по отношение възможността за криоконсервация на семенна течност.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за ефекта на този продукт върху способността за шофиране и работа с машини. Поради неврологичните нежелани реакции, трябва да се има предвид възможността този продукт да промени способността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Най-важните токсични ефекти на винкрисдин се свързват с централната нервна система. Като цяло нежеланите реакции са обратими и дозо-зависими. Най-често срещаните нежелани реакции са невротоксичност и алоpecia; най-обезпокоителните нежелани ефекти са невромускулни по своя произход.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Вторични неоплазми, свързани с лечението.

Пациенти, лекувани с винкрисдин в комбинация с други цитотоксични продукти, за които е известно, че са карциногенни развиват вторични неоплазми.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Преходна тромбоцитоза.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Тежко потискане на костния мозък, анемия, левкопения и тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Внезапна поява на затруднено дишане и бронхоспазъм, който може да бъде тежък и живото-застрашаващ. Тези симптоми са наблюдавани след прилагането на винка-алкалоиди (като винкрисдин), главно когато се прилагат едновременно с митомицин. Реакцията може да се появи няколко минути до няколко часа след прилагането на винка-алкалоид или до две седмици след доза митомицин.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Алергични реакции като анафилаксия, обрив и оток, вероятно свързани с терапията с винкрисдин са наблюдавани при пациенти, лекувани с винкрисдин като част от поли-лекарствени химиотерапевтични режими.



Нарушения на нервната система

Неврологичната токсичност е най-важната нежелана реакция на винкрестин. Тя е свързана с дозата и възрастта на пациента. Като резултат на невротоксичност може да се появят също и констипация и илеус (вж. “Стомашно-чревни нарушения”).

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Най-често появяващата се невротоксична нежелана реакция е периферната невропатия (от смесен тип – сензомоторна), която се наблюдава при почти всички пациенти. Често се наблюдава специфична последователност в развитието на невромускулните нежелани реакции. В началото се наблюдават само сензорни нарушения и парестезия. С продължаване на лечението се появяват нервна болка (сред които в челюстта и тестисите) и по-нататъшна поява на двигателни затруднения. При продължаване на лечението се съобщава за загуба на дълбоките сухожилни рефлексии, “шляпаща походка”, мускулна слабост, атаксия и парализи. Може да се появи засягане на черепно-мозъчни нерви, сред които изолирани парези и/или парализи на мускули, които се управляват от черепно-мозъчни нерви, без наличие на мускулна слабост в други мускулни групи.

Парализа на черепно-мозъчен нерв и мускулна слабост на ларинкса може да е причина за прегракване на гласа и пареза на гласните струни, включително и живото-застрашаваща билатерална пареза на гласните струни. Слабост на външните очни мускули може да е причина за поява на птоза и невропатия на очния нерв. Има съобщения за преходна корова слепота. Винкрестин може да предизвика токсични прояви на автономната и централна нервна система, макар и не толкова често, както периферната невропатия. Наблюдават се и двойно виждане и атрофия на очния нерв.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

При някои пациенти, получаващи винкрестинов сулфат има съобщения за конвулсии, често придружени от хипертония. При деца има съобщения за няколко случая на конвулсии последвани от кома. Винкрестин е токсичен за автономната и централната нервна система макар, че се появява не толкова често както периферната невропатия. Ефектите върху ЦНС, напр. променят състоянието на съзнанието и водят до психични промени като депресия, възбуда, безсъние, объркване, психози и халюцинации.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Глухота.

Сърдечни нарушения

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Заболяване на коронарните артерии, инфаркт на миокарда.

Коронарно-съдовите заболявания и миокардният инфаркт се наблюдават при пациенти, които са лекувани с винкрестин съдържаща химиотерапия и които преди това са били подложени на лъчетерапия на медиастинума.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Хипертония и хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

При употреба на винка-алкалоиди, има съобщения за тежък бронхоспазм и диспнея, особено ако са използвани в комбинация с митомицин С.



Стомашно-чревни нарушения

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Гадене, повръщане, констипация и коремни болки. Констипацията може да се появи като резултат на заклещване в горната част на тънките черви, докато ректумът остава празен. Може да се появят коликоподобни болки.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Намален апетит, загуба на тегло, анорексия, диария, паралитичен илеус. Вероятността от поява на паралитичен илеус е особено голяма при малки деца.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Възпаление на устната лигавица, тънкочревни некрози и перфорации.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Вено-оклузивна болест на черния дроб, главно при деца.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести ($\geq 1/10$)

Алоpecia (обратима при спиране на лечението с винкристин).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

При пациенти в старческа възраст терапията с лекарства, които предизвикват ретенция на урината трябва да бъде спряна в първите дни след приложението на винкристин.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Полиурия, дизурия, ретенция на урината като следствие на атония на пикочния мехур, хиперурикемия, хиперурикемична нефропатия.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Този синдром може да е свързан с невротоксичността на лекарствения продукт, вероятно като следствие на директен ефект върху хипоталамуса. При такива пациенти се наблюдава хипонатриемия, комбинирана с екскреция на натрий с урината, без индикация за бъбречно или адренално нарушение, хипотония, дехидратация, азотемия или оток. Хипонатриемията и загубата на натрий през бъбреците може да бъдат коригирани с ограничаване приема на течност.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инконтиненция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Необратима загуба на фертилитет след химиотерапия, съдържаща винкристин е по-честа при мъже отколкото при жени.

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

При мъже, преминали химиотерапевтично комбинирано лечение с винкристин и преднизон с циклофосфамид или мехлоретамин и прокарбазин се наблюдава азооспермия.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Аменорея.



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Асептично възпаление на инжекционното място.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Повишена температура, флебит, болка, целулит и некроза. Тези симптоми може да се появят след възпаление на съдовата стена или след екстравазация по време на приложението.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Главоболие.

4.9 Предозиране

Предозирането с винкрисдин води до появата на гореспоменатите нежелани реакции в по-тежка форма. При деца под 13 годишна възраст предозиране с 10-кратно по-висока от препоръчаната доза е имало фатален резултат. При тази група пациенти с дози 3 – 4 mg/m² може да се появят много тежки симптоми. Възрастните може да очакват тежки прояви на предозиране при единична доза от 3 mg/m² или повече. Няма известен антидот за винкрисдинов сулфат. Лечението е симптоматично и с поддържащи средства. При случаи на предозиране се препоръчва внимателно мониториране на пациента. Трябва да се имат предвид следните терапевтични мероприятия:

- внимателен контрол на водно-електролитния баланс и при поява на признаци за Синдрома на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон да се ограничи приема на течности
- Прилагане на антиконвулсанти, за предотвратяване появата на гърчове
- Мониториране на сърдечно-съдовата система
- Мониториране на показателите на периферната кръв и действия основани на наблюдаваното подтискане на костния мозък
- Клизми за превенция на илеус
- Може да се използва фолинова киселина. Предлаганата схема е 100 mg интравенозно на всеки 3 часа за първите 24 часа, след което на всеки 6 часа за поне още 48 часа.

Тъй като много малко количество от лекарствения продукт може да бъде елиминирано чрез диализа, счита се, че хемодиализата няма да бъде ефикасна в случай на предозиране.

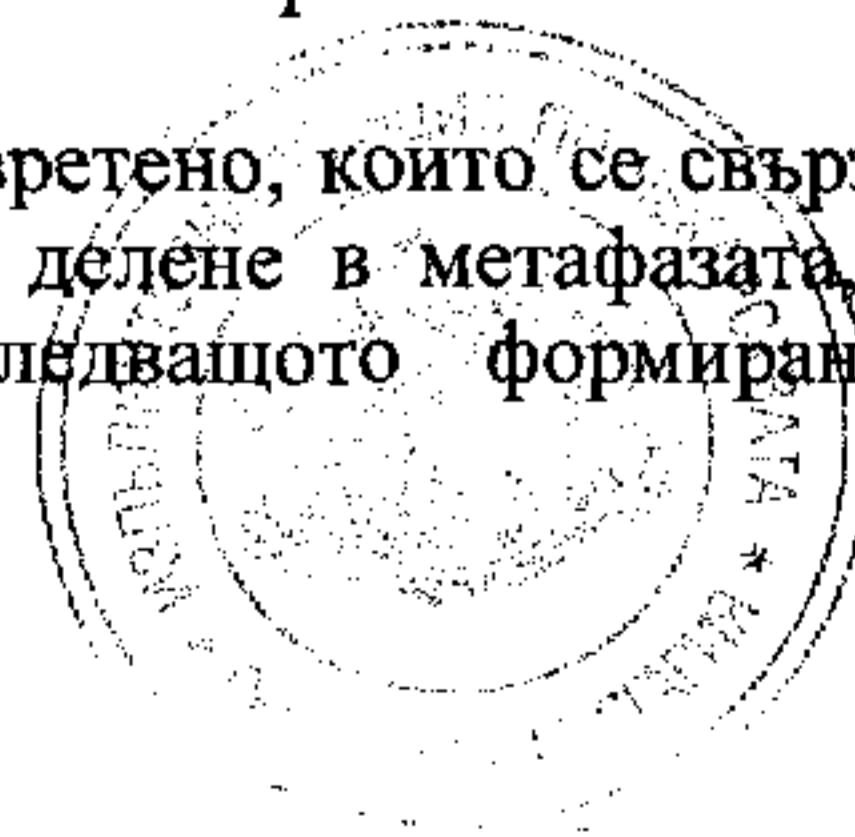
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, винка алкалоиди
АТС код: L01C A02

Винкрисдинов сулфат е сол на винкрисдин, алкалоид, получен от растението зимзелен (*Vinca rosea* Linn).

Винка алкалоидите са класически отрови за делителното вретено, които се свързват с микротубулния протеин тубулин и блокират клетъчното делене в метафазата, като предотвратяват полимеризацията на тубулина и последващото формиране на



микротубулите, както и като индуцират деполимеризация на вече съществуващите микротубули.

Винка алкалоидите оказват ефект върху процеса по няколко механизма:

- чрез свързване със специфично място на тубулина и формиране на тубулин-алкалоид агрегатен комплекс;
- свързват се с високо-афинитетно място на тубулина, инкорпориран в микротубули и инхибират по-нататъшното инкорпориране на тубулин във вече съществуващи микротубули;
- свързване с място с нисък афинитет върху микротубулната стена, което прекратява микрофиламентната сепарация.

Освен това, винкрисдин може да повлияе и други клетъчни системи като синтеза на ДНК и РНК, цикличния аденозин монофосфат, биосинтеза на липиди и калмодулин-зависимата Ca^{2+} транспортна аденозин-три фосфатаза.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозна инжекция винкрисдин бързо изчезва от серума. В рамките на 15-30 минути повече от 90% от лекарствения продукт се разпределя от серума към тъканите и кръвните компоненти. Обемът на разпределение е $8,4 \pm 3,2$ l/kg при стационарно състояние (steady-state).

Двадесет минути след интравенозно приложение повече от 50% от винкрисдин се свързва с кръвните компоненти, главно тромбоцитите, които съдържат голямо количество тубулин. След интравенозно приложение пенетрацията в цереброспиналната течност е много ниска. Все пак, въпреки тази ниска пенетрация, винкрисдин може да предизвика нежелани реакции от страна на централната нервна система.

Метаболизъм

Изглежда винкрисдин се метаболизира в голяма степен вероятно в черния дроб, от микрозомната ензимна система цитохром P450, главно CYP3A.

Екскреция

Анализ на плазма показва, че плазмената елиминация на винкрисдин след бързо интравенозно приложение може най-добре да бъде описана като трифазен модел. Началният, средният и крайният полу-животи са съответно 5 минути, 2,3 часа и 85 часа (варира между 19 – 155 часа).

Плазменият клирънс е бавен и затова, за да се избегне кумулативна токсичност, са необходими поне едноседмични интервали между отделните приложения.

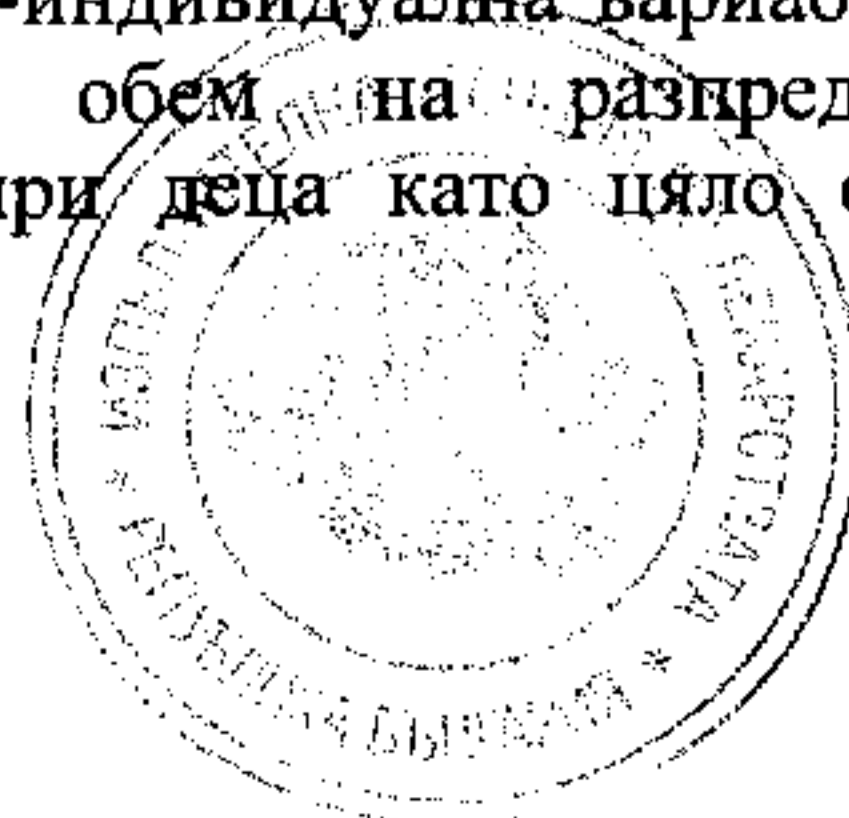
Черният дроб е най-важният екскреторен орган; приблизително 80% от инжектираната доза се екскретира във фецеса и само 10-20% в урината.

Пациенти с нарушения на чернодробната функция

При пациенти с нарушения на чернодробната функция, метаболизма и съответно екскрецията на винкрисдин вероятно са забавени, което води до повишен риск от токсични прояви. Ако е необходимо, дозата трябва да бъде адаптирана (вж. точки 4.2 и 4.4).

Деца

При деца се наблюдава много голяма интер- и интра-индивидуална вариабилност във фармакокинетичните параметри, като клирънс, обем на разпределение и елиминационен полу-живот. Плазменият клирънс при деца като цяло е по-голям



отколкото при възрастни или бебета, но не е сигурно дали плазменият клирънс се редуцира с годините в детска възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на предклиничните изпитвания е установено, че винкрисдин е тератогенен. Освен това, при проучвания при животни по отношение на репродуктивната токсичност са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета и ембриотоксичност. При проучвания за токсичност при многократно приложение са наблюдавани като нежелани ефекти включително невротоксичност, инхибиране на сперматогенезата, миелосупресия и стомашно-чревна токсичност. При тестове за генотоксичност е установено, че винкрисдин има потенциал да предизвиква хромозомни аномалии, анеуплоидия и полиплоидия. Други предклинични данни не са налични.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Сярна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Флакони преди отваряне
24 месеца.

След разреждане

Химическата и физическа стабилност на приготвения разтвор за инжекционно или инфузионно приложение, когато е приготвен в концентрация между 0,01 mg/ml и 1,0 mg/ml с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид или в 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза, е доказана за 48 часа при температура 15 – 25 °C.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва веднага след приготвянето му, времето и условията за съхранение са отговорност на ползвателя и нормално не би трябвало да бъде по-дълго от 24 часа при температура от 2 до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2-8°C).
Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



6.5 Данни за опаковката

Флакони от безцветно стъкло тип I с бромбутилова запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленова капачка, съдържащи 1 ml, 2 ml или 5 ml от разтвора.

Размер на опаковката:

Един флакон съдържа 1 ml разтвор.

Един флакон съдържа 2 ml разтвор.

Един флакон съдържа 5 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Инспекция преди употреба

Да се използват само бистри разтвори без видими частици. В случай на дефектна опаковка, продуктът не трябва да се използва.

Работа и унищожаване

Инжекционните разтвори на цитотоксични лекарствени продукти трябва да се приготвят само от специално обучен персонал, който е добре запознат с употребата на лекарството и при условия, които гарантират защита на околната среда и особено на персонала, работещ с тях. Бременни жени не трябва да работят с винкристин.

Да се избягва всякакъв контакт с течността. Разтворите трябва да се приготвят в специални помещения, където пушенето, храненето и пиенето са забранени. По време на подготовката задължително се прилага строга асептична техника; като защитна мярка е необходима употребата на ръкавици, маска, защитни очила и облекло. Препоръчва се използването на LAF зала с вертикален въздушен поток. По време на прилагането, персоналът трябва да използва ръкавици. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Ако разтворът влезе в контакт с кожата, лигавиците или очите, засегнатия участък трябва веднага да бъде измит с обилно количество вода.

Да се избягва екстравазация. Ако настъпи екстравазиране, инжекцията трябва да бъде прекратена незабавно, а оставащата доза да бъде приложена през друг венозен съд. Локално приложена хиалуронидаза 250 IU/ml (1 ml подкожно около лезията) и леко затопляне на мястото на екстравазацията може да спомогнат за разпръскване на лекарството, ограничаване на дискомфорта и възможната поява на целулит до минимум. В отделението, където се прилага винкристинов сулфат трябва да е на разположение болничен набор за лечение на екстравазация на цитостатици.

Да се работи внимателно с екскрети и повърнати материи.

При работа със счупени флакони следва да се имат предвид същите предпазни мерки и условия, както за замърсените отпадъци. Отпадъците трябва да се унищожават чрез инсинерация в твърди подходящо етикетирани контейнери.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" 15, ет. 1
1124 София
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2008 г.

