

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinblastine Teva 10 mg powder and solvent for solution for injection
Винбластин Тева 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg винбластинов сулфат (*vinblastine sulphate*)
1 ml от инжекционния разтвор съдържа 1 mg винбластинов сулфат.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Винбластинов сулфат може да се прилага като монотерапия, но обикновено се прилага в комбинация с други цитостатици и/или лъчетерапия за лечение на следните неоплазми:

- Злокачествени Неходжкинови лимфоми
- Болест на Ходжкин
- Авансирал карцином на тестисите
- Рецидивирал или метастатичен карцином на млечната жлеза (когато антрациклин съдържащи терапевтични режими са неефективни)
- Хистиоцитоза на Лангерхансовите клетки (Хистиоцитоза X)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Този продукт е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага от специалисти с опит в приложението на винбластин.

Фатален, ако се използва друг път на въвеждане. Само за интравенозно приложение.

В случай на погрешно прилагане интратекално, вижте точка 4.4

За указанията за работа, вижте точка 6.6.

Преди всяко приложение е необходим контрол на броя на неутрофилите.

Начална доза

Възрастни: Разумно е терапията да започне с еднократна доза от 0,1 mg/kg (или 3,7 mg/m²) интравенозно веднъж седмично, последвана от изследване на левкоцитния брой, с цел да се определи чувствителността на пациента към продукта.

Деца: терапията трябва да започне с еднократна доза от 2,5 mg/m² интравенозно, последвана от определяне броя на левкоцитите, с цел определяне чувствителността на пациента към продукта.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и не трябва да се прилага при недоносени и новородени (виж точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9802 332
Разрешение №	П, 5216, 31.03.2010
Одобрение №	/

Поддържаща доза

Левкопенията като реакция на винбластин е с различна тежест. Затова не се препоръчва продуктът да се прилага по-често от веднъж седмично. Ежедневната употреба на ниски дози винбластин не се препоръчва, дори ако общата седмична доза е същата като препоръчителната, тъй като това би могло да повиши честотата и тежестта на токсичните прояви. Началната доза може да бъде увеличавана седмично с $0,05 \text{ mg/kg}$ (или $1,8 \text{ mg/m}^2$) за възрастни и $1,25 \text{ mg/m}^2$ при деца. Обичайната доза е $5,5\text{-}7,5 \text{ mg/m}^2$ със средна доза от $0,15$ до $0,2 \text{ mg/kg}$ или 4 до 6 mg/m^2 при възрастни. След достигане на максималната доза намаляваща броя на левкоцитите до $3\ 000/\text{mm}^3$, дозата не трябва да се повишава повече. При някои пациенти $0,1 \text{ mg/kg}$ (или $3,7 \text{ mg/m}^2$) могат да са причина за левкопения, други се нуждаят от повече от $0,3 \text{ mg/kg}$ (или $11,1 \text{ mg/m}^2$), в много редки случаи $0,5 \text{ mg/kg}$ ($18,5 \text{ mg/m}^2$). Все пак, за повечето пациенти седмичната доза трябва да бъде между $0,15$ и $0,2 \text{ mg/kg}$. Когато се определи дозата винбластин, която води до гореспоменатата левкопения, като поддържаща доза на седмични интервали може да се прилага доза еквивалентна на тази или с една стъпка по-ниска от нея. По този начин пациентът получава максималната доза, която не предизвиква левкопения. За възрастни максималната доза е $0,5 \text{ mg/kg}$ (или $18,5 \text{ mg/m}^2$). Обичайната доза за деца е $7,5 \text{ mg/m}^2$; при монотерапия се прилага максимална доза от $12,5 \text{ mg/m}^2$.

Следващата доза винбластин може да бъде приложена, само ако броят на левкоцитите се повиши до не по-малко от $4\ 000/\text{mm}^3$ и ако е изминал интервал от 7 дни. В някои случаи онколитичната активност може се прояви преди появата на левкопенията. В такъв случай не се налага повишаване на дозата. Поддържащата терапия с неопределена продължителност трябва да бъде в доза, която позволява приложението ѝ в амбулаторни условия на всеки седем до четиринадасет дни, без спадане на броя на левкоцитите до опасно ниски стойности.

Дозиране при пациенти с нарушена чернодробна функция

Ако на първия ден от терапията чернодробната функция е извън нормата, тогава дозата на винбластин е 100% при ниво на билирубина $<25 \text{ }\mu\text{mol/l}$, 50% ако е $20\text{-}50 \text{ }\mu\text{mol/l}$, а при билирубин $>50 \text{ }\mu\text{mol/l}$ приложението се преустановява.

Дозиране при пациенти с нарушение на бъбречната функция

Тъй като метаболизмът и екскрецията на винбластин е предимно чернодробен, при пациенти с увредена бъбречна функция не се налага адаптиране на дозата.

Комбинирана терапия

В комбинираните режими дозите и честотата на приложение могат да са различни от гореспоменатите седмични стандартни дози. За коректно дозиране в комбинирани схеми, направете справка в актуалната медицинска литература.

Начин на приложение

Винбластин трябва да се прилага строго интравенозно и не трябва да се прилага интрамускулно, подкожно или интратекално.

Интратекалното приложение води до фатална невротоксичност и затова е противопоказано.

Необходимата доза за инжектиране с винбластин може да бъде приложена или в шлауха на интравенозна система, която е предварително включена и чрез нея се извършва в момента инфузия, или директно във вената. Последният метод е особено подходящ за лечение на амбулаторни пациенти. Инжектирането може да завърши в рамките на 1 минута при условие, че иглата е правилно разположена във вената и винбластин не излиза извън кръвоносния съд, тъй като това би могло да причини целулит или флебит. За да се предотврати екстравазация на винбластин, се препоръчва изтегляне на малко количество венозна кръв в иглата и спринцовката преди изваждане на иглата. В случай, че се появи екстравазация, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и целият остатък от предназначенията за приложение доза следва да се инжектира в друга вена. Винбластин не трябва да се разрежда с голямо количество разтвор (напр. 100 до 250 ml) и не трябва да се прилага под формата на бавна интравенозна инфузия (30 до 60 минути или повече), тъй като това увеличава риска от възпаление. Поради повишения риск от тромбози, не се препоръчва винбластин да се прилага в крайници със забавена или затруднена циркулация, или при които има вероятност от затруднения на

кръвотока, поради компресия или инвазия на тумора, флебит или варици.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към винбластин или други винка-алкалоиди, или някое от помощните вещества на лекарството
- Левкопения несвързана с тумора
- Наличие на тежка, неконтролирана бактериална инфекция; инфекцията трябва да бъде лекувана с антисептици и антибиотици преди приложението на винбластин
- Инtrateкално приложение..

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Този лекарствен продукт трябва да бъде прилаган само под ръководството на лекар, който има опит в използването на цитостатици и за предпочитане в лечебни заведения с опит в подобна терапия.

Винбластин сулфат трябва да бъде прилаган САМО интравенозно. Инtrateкалното приложение обикновено води до фатална невротоксичност.

Ако се появи левкопения (по-малко от $2\,000$ левкоцита/ mm^3) след прилагане на поредната доза винбластин, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за признаци на инфекция, докато се възстанови броят на левкоцитите до безопасно ниво. След терапия с винбластин, левкоцитите достигат най-ниската възможна стойност (надир) в рамките на 5 до 10 дни след последния ден на прилагане на продукта. Възстановяването на броя на левкоцитите е сравнително бързо след това и обикновено завършва напълно за 7 до 14 дни. Пациентите с улцерации по кожата, кахексия, пациенти в старческа възраст са по-чувствителни към ефектите на левкопенията, индуцирана от винбластин. Затова, употребата на винбластин при такива пациенти не е препоръчителна.

При пациенти с малигнена клетъчна инфилтрация на костния мозък след умерени дози винбластин, може да се развие по-тежко потискане на костния мозък.

Макар че броят на тромбоцитите не се понижава значително от терапията с винбластин, пациенти с предшествашо въздействие върху хемопоезата поради лъчетерапия или други цитостатици, могат да развият тромбоцитопения (тромбоцити под $150\,000/\text{mm}^3$). Ако предварително не е прилагана друга лъче- или химиотерапия, броят на тромбоцитите рядко спада под $150\,000/\text{mm}^3$, дори в случаите когато винбластин води до изразена гранулоцитопения. Като правило, възстановяването от тромбоцитопения е бързо, в рамките на няколко дни.

Ефектът върху броя на еритроцитите и хемоглобина обикновено е незначителен, когато друго лечение не усложнява допълнително ситуацията.

Стоматити и неврологична токсичност, макар нечести или перманентни, могат да влошат състоянието.

Продължителната ежедневна употреба на ниски дози винбластин не се препоръчва, дори и ако общата седмична доза е същата като препоръчаната. От изключителна важност е стриктно да се спазва препоръчания дозов режим. Когато количества равни на отделната еднократна седмична доза не се прилагат наведнъж, а като 7 ежедневни частични въвеждания в течение на дълъг период от време, могат да настъпят конвулсии, тежки и перманентни увреждания на централната нервна система и дори смърт.

По време на лечението и в продължение на 6 месеца след спирането му, мъжете и жените трябва да използват ефективни методи за контрацепция (виж точка 4.6).

Понастоящем няма данни, които да показват, че винбластин сам по себе си е канцерогенен при хора, въпреки че някои пациенти са развивали левкемия след лъчетерапия и прилагане на винбластин в комбинация с алкилиращи продукти. Въпреки че досега не са известни данни за мутагенен потенциал на винбластин, подобно на всички цитостатици се изисква предпазливост при приложението му.

След прилагане на винка-алкалоиди са наблюдавани случаи на остра диспнея и тежък бронхиален спазъм. Тези реакции се появяват по-често при комбинирането на винбластин с

митомицин С. Може да се наложи прилагането на агресивна терапия, особено при анамнеза за предшествашо нарушение на белодробните функции. Такива реакции се появяват в рамките на няколко минути до няколко часа след инжектирането на винбластин и могат да продължат до две седмици след приложението на митомицин. Повечето пациенти се възстановяват напълно след лечение с бронходилататори, кортикостероиди и кислород. Все пак, доста пациенти развиват прогресираща диспнея, която е причина за хронична употреба на кортикостероидни продукти. Винбластин не трябва да се прилага повторно (вж. точка 4.5).

При наличие на чернодробна недостатъчност е необходима предпазливост, тъй като е възможно забавено екскретиране и необходимост от адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

При пациенти с исхемична болест на сърцето, винбластин трябва да се прилага предпазливо.

Този продукт като цяло не се препоръчва за приложение в комбинация с живи атенюирани ваксини, фенитоин и итраконазол (вж. точка 4.5).

С цел адаптиране на дозата се препоръчва внимателно мониториране на състоянието на периферната нервна система.

При индукция на ремисия на лимфом може да се повиши нивото на серумната пикочна киселина; затова нивото на този показател трябва да се контролира или да се предприемат подходящи мерки.

По време на лечение с винбластин, трябва да се избягва излагане на интензивна слънчева светлина.

Да се предприемат мерки за избягване на контакт на винбластин с очите.

При пациенти в старческа възраст може да се влоши ортостатичната хипотония.

При съмнение за синдром на неадекватна секреция на АДХ, трябва да се мониторира нивата на серумните електролити и водно-електролитния баланс.

Като нежелана реакция на терапията с винбластин може да се появи констипация, която се поддава на лечение с обичайни средства като клизми и лаксативни продукти. Констипацията може да е следствие на заклещване на проксималния колон и при физикално изследване ректума да бъде празен. За доказване на това състояние, диагностична стойност има графията на корем в хоризонталната равнина. При пациентите, получаващи високи дози винбластин се препоръчва рутинен профилактичен режим срещу констипацията.

Специални предпазни мерки

При разпръскване по време на разтваряне и/или приложение, съществува риск от увреждане на кожата и роговицата. В такива случаи е необходимо незабавно измиване на повърхността с обилно количество вода. По време на приготвянето и приложението на продукта трябва да се предприемат обичайните предпазни мерки при работа с цитостатици, като употреба на защитни ръкавици, маска на лицето и предпазни очила. Трябва да се избягва екстравазацията. В случай на дифузия на продукта в околните тъкани по време на интравенозното приложение, това може да предизвика клинично значимо възпаление на тъканите. Веднага трябва да се прекрати приложението, а останалото количество от лекарството да се приложи в друга вена.

За да се разпръсне екстравазираното количество и да се ограничи дискомфорта за пациента и риска от целулит и флебит доколкото е възможно, на мястото трябва да се приложи локално хиалуронидаза и умерена топлина.

Интратекално приложение на Винбластин Тева води до фатална невротоксичност.

Ако винбластинов сулфат по погрешка се приложи интратекално, се препоръчва лечение. В един случай на прогресираща парализа при възрастен пациент, на който е бил приложен винкалкалоидът винкристинов сулфат интратекално, следното лечение е използвано за противодействие. Лечението трябва да започне незабавно:

1. Изтеглено е било допустимо от гледна точка на безопасността количество гръбначно-мозъчна течност.
2. Субарахноидалното пространство е било промито с непрекъсната инфузия на разтвор на Ringer-лактат посредством катетър поставен в латерално мозъчно стомахче, със скорост на инфузията 150 ml на час. Течността се отстранява през лумбален достъп.
3. 25 ml прясно замразена плазма, разтворена в 1 l разтвор на Ringer-лактат е била

приложена през мозъчно-вентрикуларния катетър със скорост 75 ml за час. Течността отново е била елиминирана през лумбалния достъп. Скоростта на инфузията е била адаптирана така, че да се поддържа ниво на общия белтък в спиналната течност от 150 mg/ml. Това лечение (от етап 3) е било повторено с още един литър разредена прясно замразена плазма.

4. 10 g глутаминова киселина е била приложена интравенозно за 24 h, последвана от 500 mg перорално, трикратно дневно, в продължение на 1 месец или до стабилизиране състоянието на неврологичната дисфункция. Ролята на глутаминовата киселина в това лечение остава неизяснена. Възможно е глутаминовата киселина да не е от значение.
5. Била е приложена интравенозно 100 mg фолинова киселина под формата на болусна инжекция, а след това под формата на венозно-капкова инфузия със скорост 25 mg/h в продължение на 24 h. Лечението е било продължено с болус-доза от 25 mg на всеки 6 h в продължение на 1 седмица.

Прилаган е пиридоксин в доза 50 mg на всеки 8 часа под формата на интравенозна инфузия за 30 минути. Тяхната роля в преодоляване на невротоксичните прояви остава неясна.

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол и не трябва да се прилага при недоносени и новородени. Може да причини токсични и алергични реакции при кърмачета и деца до 3 години.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Поради високия риск от тромботични усложнения при туморни заболявания, употребата на антикоагуланти е честа. Високата интра-индивидуална вариабилност на коагулационния статус в хода на заболяванията и възможността от взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковите химиотерапевтици, изискват често изследване на INR (International Normalized Ratio), ако бъде взето решение за лечение на пациента с перорални антикоагуланти. Комбинацията на винбластин с други миелотоксични или невротоксични продукти, или лъчетерапия на големи области повишава риска от токсични прояви. Когато химиотерапията се прилага едновременно с лъчетерапия ангажираща чернодробната област, приложението на винбластин трябва да се отложи до приключване на лъчетерапията.

Винбластин трябва да се прилага изключително предпазливо на пациенти, които едновременно с това приемат лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират лекарствения метаболизъм посредством изоензимите на чернодробния цитохром CYP3A, или пациенти с нарушена чернодробна функция. Едновременното приложение на винбластинов сулфат и инхибитор на този метаболитен път може да предизвика по-ранно появяване и по-голяма тежест на нежелани реакции.

Едновременната употреба на перорален или интравенозно прилаган дигитоксин заедно с химиотерапевтични лекарства, включително винбластинов сулфат, може да понижи концентрацията на дигитоксин в кръвта и по този начин да намали неговата ефикасност.

Едновременната употреба на перорално или интравенозно приложен фенитоин в комбинация с химиотерапевтици, включително винбластинов сулфат, може да доведе до понижени нива на фенитоин в кръвта и по-чести пристъпи. Базирайки се на плазмената концентрация, трябва да се адаптира дозата на фенитоин. Не е ясна ролята на винбластин в това взаимодействие. Възможно е то да е резултат от намалената абсорбция на фенитоин и повишения метаболизъм и степен на елиминиране.

При комбинирането на винбластин с митомицин С е била описана тежка, понякога необратима белодробна токсичност, главно при предварително увредени тъкани (вж. точка 4.4). Винбластин използван като част от комбиниран режим с митомицин, може да доведе до развитието на остър респираторен дистрес и белодробна инфилтрация. При пациенти на терапия с режими включващи винбластин, митомицин и прогестерон (MVP), са били докладвани случаи на респираторен дистрес с интерстициални белодробни инфилтрати. Едновременното приложение на цисплатин повишава плазмената концентрация на винбластин.

След едновременно приложение на винбластин и блеомицин са били съобщени случаи на феномен на Raynaud и гангрена, както и други съдови инциденти (като инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови инциденти), които са били докладвани след комбинирани режими с винбластин, блеомицин и цисплатин.

Винбластин може да потенцира невротоксичността на цисплатин и интерферон и кардиотоксичността на интерферон.

Фармакодинамичните и фармакокинетични взаимодействия на винбластин с *други цитостатици и имуносупресори* могат да усилят както терапевтичните, така и токсичните им ефекти. Освен това е възможно и взаимодействие с радиацията по време на и след радиотерапия.

Еритромицин може да повиши токсичността на винбластин.

Комбинираната употреба на винбластин и итраконазол може да повиши риска от невротоксичност или паралитичен илеус.

Цитотоксичните лекарствени режими включващи винбластин, могат да понижат серумните нива на антиконвулсивните продукти.

Винбластин може да провокира клетъчното захващане на *метотрексат*. Взаимодействията между винбластин, *алкилиращи продукти* и метотрексат могат да повишат общия цитотоксичен ефект.

Пациенти, получаващи имуносупресираща терапия, не трябва да се ваксинират с живи ваксини, поради риск от системно, в някои случаи фатално заболяване. Този риск е повишен при пациенти с предшестваща имуносупресия, следствие на основното заболяване. Да се използват инактивирани ваксини, когато са налични.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Информацията за използването на винбластин по време на бременност при хора е много ограничена. Фармакологичните му ефекти подсказват потенциал за вредно въздействие по време на бременност. Предклиничните проучвания са показали генотоксичност, тератогенност и друга репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Винбластин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Ако терапията с винбластин е абсолютно наложителна по време на бременност или ако по време на терапията пациентката забременее, тя трябва да бъде информирана за рисковете за бебето и да бъде внимателно проследявана. Да се има предвид възможността за генетична консултация.

Кърмене

Не е известно дали винбластин се секретира в кърмата. Винбластин е противопоказан по време на кърмене. По време на лечение с винбластин, кърменето трябва да бъде преустановено.

Контрацепция

Мъжете и жените в детородна възраст, трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с винбластин, както и 3 месеца, но за предпочитане 6 месеца след спирането му.

Фертилитет

Винбластин може да увреди фертилитета при двата пола. Подобно на много други лекарствени продукти, липсва информация за влиянието на винбластин върху сперматогенезата. При хора е била описана аспермия. Проучванията при животни са показали спиране на развитието на етап метафаза и дегенеративни промени в герминативните клетки (вж. точка 5.3). След лечение с винбластин е възможна поява на обратим или необратим инфертилитет. При някои пациентки, лекувани с винбластин в комбинация с други лекарства, се е появила аменорея. Възстановяването на менструацията е било често. Преди лечение с винбластин, мъжете трябва да се консултират относно възможността за криоконсервация на сперма.

4.7 Шофиране и работа с машини

Няма данни за ефектите на този продукт върху способността за шофиране. Трябва да се имат предвид нежеланите реакции на този продукт по отношение влиянието му върху способността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Като цяло честотата на нежеланите лекарствени реакции свързани с употребата на винбластин е била свързана с използваната доза. Повечето нежелани реакции не продължават повече от 24 часа. Нежеланите лекарствени реакции са групирани в зависимост от честотата както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

Много редки ($\leq 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести

Най-честата нежелана реакция е левкопения и обикновено е дозо-лимитиращия фактор.

Чести

Анемия, тромбоцитопения и миелосупресия

С неизвестна честота

Хемолитична анемия

Нарушения на ендокринната система

Редки

Синдром на неадекватна секреция на АДХ е бил докладван при препоръчаната и по-високи дози (вж. също точка 4.9)

Психични нарушения

Нечести

Депресия

С неизвестна честота

Психоза.

Нарушения на нервната система

Чести

Парестезия, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии.

Редки

Глухота, периферен неврит, главоболие, конвулсии, световъртеж. При пациенти получавали комбинирана химиотерапия с блеомицин и цисплатин с винбластин, са били докладвани мозъчно-съдови инциденти (МСИ).

С неизвестна честота

Неврогенна болка (напр. на лицето или челюстта), периферна невропатия, парализа на гласните връзки.

Нарушения на окото

Тежки епителни ерозии с блефароспазм, оток на клепачите и пре-аурикуларните лифни възли след контакт с роговицата.

Нарушения на ухото и лабирита

Редки

Ототоксичност, нарушена вестибуларна и слухова функция на осми черепномозъчен нерв. Проявите включват частична или тотална глухота, която може да е временна или постоянна и затруднено равновесие, включително световъртеж, нистагъм и вертиго.

С неизвестна честота
Тинитус

Сърдечни нарушения

Редки

Синусова тахикардия, ангина пекторис, AV блок, аритмия

С неизвестна честота

При пациенти получавали комбинирана химиотерапия с блеомицин, цисплатин и винбластин, са били докладвани случаи на инфаркт на миокарда.

Съдови нарушения

Били са наблюдавани инцидентна хипертония и тежка хипотония. При пациенти на комбинирана химиотерапия с блеомицин, цисплатин и винбластин за тумори на тестисите, е бил докладван феномен на Raynaud.

Ортостатична хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести

Фарингит.

След употреба на винка-алкалоиди са били съобщавани случаи на остри пристъпи на задух (бронхоспазъм). При пациенти едновременно и предварително лекувани с митомицин С, няколко часа след приложението на винбластин могат да се появят диспнея, хрипове, инфилтративни промени и нарушение на белодробната функция, следствие на белодробната токсичност на тази комбинация. Приложението на двата продукта трябва да бъде незабавно преустановено (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

Много чести

Гадене, повръщане.

Чести

Констипация (вж. точка 4.4), илеус, кръвоизлив от стара пептична язва, хеморагичен ентероколит, ректорагия, анорексия и диария.

С неизвестна честота

Стоматит, стомашна болка, коремна болка, напрежение в паротидните жлези.

Хепатобилиарни нарушения

Чернодробна фиброза

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Много чести

Косопад, обикновено частичен и в повечето случаи косата пораста отново по време на поддържащата терапия.

Докладвано е било образуване на мехури в устата и кожата.

С неизвестна честота

Дерматит, фототоксичност.

Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан и костите

Мускулна атрофия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

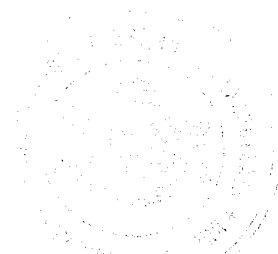
Ретенция на урина, тромботична микроангиопатия с бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Понижен фертилитет, аспермия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести



Болка в тумора, физическо неразположение.

С неизвестна честота

Слабост, фебрилитет, екстравазация в околните тъкани по време на интравенозно приложение на разтвор на винбластин, което може да доведе до целулит, некроза и тромбофлебит, болка на мястото на инжектиране и особено след приложение в малки съдове.

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането на винбластин води до засилване на нежеланите лекарствени реакции (вж. точка 4.8). Може би най-силно изразено е потискането на костния мозък и главно левкопения. Допълнително може да се наблюдава невротоксичност (парестезия, периферна невропатия), подобна на наблюдаваната с винкристинов сулфат.

Лечение

Няма антидот за винбластин. Лечението е симптоматично и поддържащо.

Препоръчва се спиране на лечението с винбластин. Ако е необходимо, да се предприемат поддържащи мерки и кръвопреливане. В случай на предозиране се препоръчва следната терапия:

1. Профилактика на синдрома на неадекватна секреция на АДХ чрез ограничаване приема на течности и прилагане на бримкови диуретици и такива с място на действие дисталните бъбречни тубули.
2. Приложение на антиконвулсанти
3. Течна храна с оглед възможно развитие на илеус.
4. Кардио-васкуларен мониторинг.
5. Ежедневна оценка на хематологичния статус.
6. Проучванията при животни са показали, че фолиевата киселина може да има протективно действие, поради което се препоръчва следната схема на приложение: 100 mg интравенозно на всеки 3 часа в продължение на 48 часа и на всеки 6 часа през следващите 48 часа.

Хемодиализата не е ефикасна за отстраняване на лекарствения продукт.

Въз основа на фармакокинетичния профил на лекарството може да се очаква повишената серумна концентрация да персистира в рамките на поне 72 часа.

Ако винбластин се погълне през устата, може да се даде водна суспензия на активен въглен заедно с очистителни. Няма съобщения за употреба на холестирамин в такива случаи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични продукти. Винка-алкалоиди и аналози.

АТС код: L01CA01

Винбластин принадлежи към групата на винка-алкалоидите, свързва се с тубулин и разрушава микротубулната функция като предотвратява полимеризацията и като индуцира деполимеризация на образуваните вече микротубули. Това нарушава нормалната реорганизация на микротубулната мрежа, която е необходима за интерфазата и митозата. В допълнение към спирането на митозата, винка-алкалоидите изглеждат са цитотоксични и за непролифериращите клетки във G1- и S- фази.

Хематологични ефекти: по време на лечение с винбластин може да се очаква развитие на левкопения; броят на левкоцитите е важен показател за терапията. Като цяло левкопенията ще е по-изразена и ще продължи по-дълго, колкото е по-голяма използваната доза.

След започване на терапията с винбластин се очаква броят на левкоцитите да е най-нисък около 5-10 дни от началото на лечението. След това левкоцитите се възстановяват сравнително бързо

(в рамките на 7-14 дни). С по-ниските дози за поддържаща терапия левкопенията обикновено не представлява проблем. Въпреки че броят на тромбоцитите обикновено не спада значително от лечението с винбластин, спорадично може да се появи тежка тромбоцитопения, макар и рядко от колкото при останалите цитостатици.

При пациенти с миелосупресия поради предшестваща радиотерапия или терапия с други противотуморни лекарства, може да се наблюдава тромбоцитопения (тромбоцити под $200\ 000/\text{mm}^3$). Ако предварително не са били прилагани радио- или друга химиотерапия, тогава броят на тромбоцитите рядко спада под $200\ 000/\text{mm}^3$, дори и в случаите когато винбластин предизвиква изразена левкопения. Като правило, броят на тромбоцитите се възстановява бързо, в рамките на няколко дни. Ефектът на винбластин върху еритроцитната популация и нивото на хемоглобина обикновено е незначителен, при условие че съпътстващата терапия не усложни картината.

5.2. Фармакокинетични свойства

Винбластин има голям обем на разпределение; той може да бъде $27,3\ \text{l/kg}$. Проучванията при плъхове са показали, че най-висока концентрация на радиоактивност е била измерена в белите дробове, слезката и бъбреците 2 часа след инжектирането на радиомаркиран винбластин. Винбластин се свързва в голяма степен със серумните протеини ($> 99\%$). Винбластин се метаболизира до активен деацетил винбластин.

След бързо интравенозно приложение, винбластин показва бързо снижение на серумната концентрация по трифазен модел (с голяма интер- и интра-индивидуална вариабилност):

- много бързо стръмно снижение на концентрацията (алфа-фаза, полуживот 4 минути)
- сравнително кратък междинен период (бета-фаза, полу-живот 1,6 часа)
- много по-дълго продължаваща крайна фаза (гама-фаза, полу-живот 25 часа с диапазон между 17-31 часа).

Тъй като най-важният път за екскреция би могъл да бъде през жлъчните пътища, токсичността на този лекарствен продукт може да бъде повишена при абнормна екскреция през жлъчката. След инжектиране на маркиран винбластин при пациенти, 10% от радиоактивността е била открита във фекалиите, 14% в урината, а останалата радиоактивност не е могла да бъде установена. Системният клирънс е $0,74\ \text{l/kg/h}$.

Винбластин преминава слабо през кръвно-мозъчната бариера и след интравенозно приложение не се открива в церебро-спиналната течност в терапевтични концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията при животни за репродуктивна токсичност и ембриотоксичност са показали вредни ефекти. Проучванията за хронична токсичност са показали инхибиране на сперматогенезата и гастро-интестинална токсичност. Разнообразни тестове за генотоксичност са показали, че винбластин може да индуцира хромозомни аномалии, формиране на микроядра и полиплоидия. Винбластин е потенциално канцерогенен. Друга предклинична информация не добавя нищо към данните представени в клиничните раздели на тази КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сярна киселина 5% , натриев хидроксид, бензилов алкохол, натриев хлорид и вода за инжекции.

6.2. Физикохимични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен тези споменати в точка 6.6.

6.3. Срок на годност

2 години.

Химичната и физична стабилност на продукта след разтваряне до концентрация 0,5 mg/ml в 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза са установени за 6 часа на стайна температура (15 – 25°C) при наличие на светлина.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно след отваряне. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при 2° - 8°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5. Данни за опаковката

Винбластинов сулфат прах- флакон от 10 mg.

Разтворител - флакон или ампула от 10 ml.

Комбинирана опаковка, съдържаща 1 флакон винбластинов сулфат 10 mg и 1 флакон или ампула разтворител от 10 ml.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

Приложение

Винбластин трябва да се прилага само под надзора на квалифициран лекар, специалист в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подготовка

Химиотерапевтичните лекарства трябва да се подготвят за приложение само от професионалисти, които са обучени по отношение безопасната употреба на продуктите.

Разтварянето на праха и прехвърлянето му в спринцовката трябва да става само на предварително определени за това места.

Персоналът извършващ тези дейности трябва да бъде адекватно защитен с дрехи, ръкавици и предпазна маска.

Бременни жени не трябва да работят с цитостатици.

Неотворените флакони трябва да се съхраняват в хладилник при 2-8°C. За разтваряне трябва да се добави течността от 10 милилитровия флакон или ампула с разредителя. Пригответният разтвор трябва да бъде внимателно разгледан визуално преди да бъде използван. Само бистри разтвори без неразтворени частици в тях трябва да бъдат използвани.

Пригответният разтвор трябва да бъде бистър и безцветен до леко жълтеникав.

След разтварянето инжекционният разтвор трябва да се съхранява в хладилник и да се използва в рамките на 30 дни.

Да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

Замърсяване

В случай на контакт с кожата или очите, засегнатата област трябва да се измие с обилно количество вода или нормален физиологичен разтвор. За облекчаване на временното щипане на кожата може да се използва мек крем. Ако са засегнати очите, трябва да се потърси лекарска помощ.

В случай на разливане, работещият с лекарството трябва да си постави ръкавици и да попи

разпиления материал с гъба поставена в близост и предназначена за тази цел. Засегнатата площ трябва да се измие с вода. Всички течности и гъби се поставят в пластмасов чувал, който се запечатва.

Екскременти и повърнати материи трябва да се почистват грижливо.

Изхвърляне

Спринцовки, контейнери, абсорбиращи материали, разтвор и всякакви други замърсени материали трябва да се поставят в плътен пластмасов чувал или друг непромокаем контейнер, за да бъдат подложени на инсинерация. Всеки неизползван продукт, бутилки с нарушена цялост или замърсени отпадъчни материали трябва да се поставят в специални контейнери за отпадъци, предназначени за целта и да се унищожат в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9800332

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

05.11.1998

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2010

