

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**  
**CYTOCRISTIN, SOLUTION FOR INJECTION, 1MG/ML**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**ЦИТОКРИСТИН, РАЗТВОР ЗА ИНЖЕКЦИИ, 1МГ/МЛ**

**1. Търговско име на лекарствения продукт**

CYTOCRISTIN

ЦИТОКРИСТИН

**2. Количествен и качествен състав**

Vincristine Sulphate 1mg/ml 1ml

За помощните вещества: виж б.1.

**3. Лекарствена форма**

Solution for Injection

Разтвор за инжекции

**4. Клинични данни**

**4.1. Показания**

За самостоятелно или комбинирано лечение на:

Левкемия, включително лимфоцитна левкемия, хронична лимфоцитна левкемия, остра миелогенна левкемия и бластна криза на хронична миелобластна левкемия.

Малигнени лимфоми, включително болестта на Хочкин и неходжкинови лимфоми.

Мултиплена миелома.

Солидни тумори, включително карцином на гърдата, дребноклетъчен бронхогенен карцином, карцином на главата и шията и сарком на меките тъкани.

Солидни тумори в детската възраст, включително сарком на Ewing, ембрионален рабдомиосарком, невробластом, тумор на Wilms, ретинобластом и медулобластом.

Идиопатична тромбоцитопенична пурпура.

**4.2. Дозировка и начин на употреба**

**ВИНКРИСТИН СУЛФАТ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА САМО ИНТРАВЕНОЗНО.**

**ИНТРАТЕКАЛНОТО ПРИЛАГАНЕ Е ФАТАЛНО.**

Лечението с винкрисдин трябва да бъде извършвано само под контрола на лекар, който има опит в прилагането на лекарства за лечение на злокачествени хематологични или онкологични заболявания.

<b>МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО</b>	
Приложение към разрешение за употреба № 1-14735/08. 11.08	
706/07-11.06	<i>Melch</i>



Парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат прегледани визуално за наличие на неразтворими частици и промени в цвета преди да се приложат, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Винкрисдин сулфат е само за венозна употреба и НЕ трябва да се прилага интратекално (виж също Раздел 4.4.). Лекарството трябва да се прилага на седмични интервали.

За разреждане на винкрисдин сулфат при инфузиите могат да бъдат използвани вода за инжекции или 0.9% натриев хлорид инжекции.

Изчислената доза от разтвора се изтегля в спринцовка и се инжектира или директно във вена или в течаща система за капкова интравенозна инфузия, което е по-удобно за пациента. Трябва да се внимава да не се инфилтрира подкожната тъкан.

Болусното инжектиране на винкрисдин сулфат трябва да бъде завършено за една минута. Ако се получи екстравазация по време на интравенозно прилагане на винкрисдин сулфат, тя може да причини силно възпаление. Тогава инжектирането трябва да се спре незабавно и останалото количество от дозата трябва да се въведе в друга вена. Локалното инжектиране на хиалуронидаза или хидрокортизон и прилагането на умерено топло върху мястото на екстравазацията помага за разнасяне на инфилтратата и за свеждане до минимум на дискомфорта и възможността от развитие на целулит.

Трябва да се внимава много при изчисляване и прилагане на дозата винкрисдин сулфат, тъй като аплицирането на свръхдоза може да има много сериозен и дори фатален изход.

Прилагайте препарата интравенозно на едноседмични интервали.

Препоръчва се 50% намаление на дозата на винкрисдин сулфат за пациенти, имащи директен серумен билирубин над 3 мг/100 мл.

При наличие на тежка невротоксичност не бива да се дава винкрисдин, специално при наличие на парези. Когато оплакванията намалее след прекъсването на винкрисдин, лечението трябва да бъде подновено с 50% от дозата.

Винкрисдин сулфат не трябва да се дава на пациенти докато те получават радиационна терапия през полета, които включват черния дроб.

Когато винкрисдин сулфат се използва в комбинация с L-asparaginase, винкрисдин сулфат трябва да бъде даван 12-24 часа преди прилагането на ензима, с оглед да се сведе до минимум токсичността; прилагането на L-asparaginase преди винкрисдин сулфата може да намали чернодробния клирънс на винкрисдин.

### **Възрастни**

*Според телесната повърхност:* 1.4 мг/м<sup>2</sup>, до максимална доза 2 мг/ м<sup>2</sup> веднъж седмично.

*Според телесното тегло:* При левкемия у възрастни препоръчваната доза е 0,025-0,075 мг/кг телесно тегло седмично.

Винкрисдин сулфат се използва успешно както последователно, така и в комбинация с други известни средства, ефективни при лечение на левкемията.

За други злокачествени заболявания (различни от левкемията) препоръчваната доза Vincristine е 0,025 мг/кг/седмично, докато се забележи благоприятен ефект. След това могат да се използват по-малки седмични дози от порядъка на 0,005 - 0,01 мг/кг за поддържаща терапия, толкова колкото време трябва да бъде поддържан антитуморния ефект.



Дозата трябва винаги да се коригира индивидуално поради тесните граници между терапевтичните и токсичните нива и индивидуалните различия в отговора.

#### Деца

Децата могат да бъдат толерантни към по-високи дози.

*Според телесната повърхност:* 1.5 - 2 мг/м<sup>2</sup>. За деца тежачи 10 кг или по-малко, началната доза трябва да бъде 0.05 мг/кг прилагана веднъж седмично.

*Според телесното тегло:* Ремисиите на острата левкемия се индуцират със седмични дози от 0,05 - 0,15 мг/кг телесно тегло.

При остра левкемия у деца може да се използва следния подход на нарастване на дозите:

Първа доза: 0,05 мг/кг.

Втора доза: 0,075 мг/кг.

Трета доза: 0,1 мг/кг.

Четвърта доза: 0,125 мг/кг до достигане на един максимум от 0,15 мг/кг.

Няма нужда от увеличаване на дозата над нивото, което оказва терапевтично действие.

След достигане на ремисия, дозата в някои случаи може да бъде намалена до поддържащо ниво от 0,05 до 0,075 мг/кг/ на седмица.

#### Приложение в лечебни схеми

Винкрестин изглежда няма никакво постоянно или значимо въздействие върху тромбоцитите или червените кръвни клетки. Тромбоцитопения, ако тя съществува когато е започнала терапията с винкрестин, може в действителност да се подобри преди появата на костно-мозъчната ремисия.

Пациенти с нормална костно-мозъчна функция няма да покажат значима левкопения, когато се използват препоръчаните дози винкрестин.

Съвременната практика на химиотерапия на рака въвежда едновременното използване на няколко лекарства. За подсилен терапевтичен ефект без допълнителна токсичност, се подбират лекарства с различна дозалимитираща клинична токсичност и различни механизми на действие. Рядко е възможно да се постигнат еднакво добри резултати чрез лечение с един единствен лекарствен продукт. По такъв начин, винкрестин е избран често като част от провеждана химиотерапия, от една страна поради липсата на значимо потискане на костния мозък (при препоръчаните дози) и от друга – поради уникалната си клинична токсичност (невропатия).

#### 4.3. Противопоказания

Винкрестин сулфат е противопоказан при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към винкрестин или някое от помощните вещества
- Пациенти с нервно-мускулни заболявания като демиелинизираща форма на синдрома на Charcot-Marie-Tooth
- Пациенти с тежко нарушение на функциите на черния дроб
- При пациенти с тежка обстипация и предстоящ илеус, особено у деца



- При пациенти, докато те получават радиационна терапия през полета, които включват черния дроб
- По време на бременност

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

##### Специални предупреждения

Винкрестин сулфат трябва да се прилага само по интравенозен път. Интратекалното прилагане предизвиква фатална невротоксичност и смърт.

Винкрестин сулфат трябва да бъде прилаган само под наблюдението на лекар с опит в използването на химиотерапевтични цитотоксични лекарствени продукти. Трябва да се осигурят адекватни диагностични възможности и леснодостъпни приспособления за провеждане на лечението, за да се обезпечи както провеждане на терапията, така и лечение на възможните нежелани лекарствени реакции (НЛР).

Винкрестин сулфат не трябва да се прилага на пациенти, докато те получават радиационна терапия през полета, които включват черния дроб.

Поради възможна проява на свръхдозирание с неговите неврологични последствия, целият персонал, включен в провеждането на терапията, трябва да бъде добре запознат с ясни и твърди инструкции за правилното използване на лекарството.

При неправилно прилагане на винкрестин сулфат може да последва тъканно възпаление и некроза, причинени от подкожна екстравазация. В случай на екстравазация, инжекцията трябва да се прекрати незабавно и остатъкът от дозата трябва да бъде инжектиран в друга вена на пациента. Инфилтрация на хидрокортизон в доза 20-25 мг за всеки установен милилитър излязъл извън вената винкрестин сулфат, представлява ефикасно лечение. Препоръчва се локално инжектиране на хиалуронидаза и аплициране на умерена топлина в областта на инфилтратата, за да се помогне на разнасянето на лекарството и да се намали дискомфорта и възможността от възникване на целулит. В болничните отделения, където се прилага винкрестин сулфат, трябва да има в наличност болничен набор, предназначен за действия при екстравазация на цитостатици.

Трябва да се гарантира предпазливост при венозното използване на винкрестин сулфат, когато пациентите имат прясна хирургична лезия. Препоръчва се да се внимава с времето за интравенозната инжекция с винкрестин, когато съществува прясна хирургична рана или друга рана, тъй като значителна порция от инжектирания винкрестин сулфат може да намери своя път в мястото на инцизията в резултат на капилярно просмукване и може да предизвика една индуриативна, възпалителна, локална некротична реакция.

Трябва да се полагат грижи за избягване на контакт на винкрестин сулфат разтвор с очите, тъй като може да се стигне до появата на тежки възпаления или корнеални улцерации (специално ако лекарството се приложи под налягане). В случай на реализиран контакт, очите трябва да бъдат измити с обилно количество вода.

Пациентите трябва да се консултират със специалист, ако очното възпаление персистира.

Малките деца, които по природа имат относително голяма телесна повърхност (ТП) в сравнение с тяхното тегло, показват повишена неврологична и хепатална токсичност, вторична спрямо индукционната химиотерапия при острата лимфобластна левкемия в детската възраст, когато се направи



сравнение с тая, наблюдавана у по-големите деца. Докладвани са идиосинক্রазийни невротоксични реакции при използване на винкрисдин сулфат. Да се внимава при едновременно прилагане на винкрисдин с цитостатици с невротоксичен и хепатотоксичен потенциал. Необходима е осведоменост за констелациите от синдроми, признаци и лабораторни находки. Знае се, че могат да се очакват несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон и конвулсии, когато се развият хематологични странични ефекти и повишен метеоризъм при прилагане на обикновено нетоксична доза от винкрисдин сулфат.

Винкрисдин сулфат трябва да се прилага с внимание при болни с едновременно съществуваща исхемична болест на сърцето.

#### *Мутагенност*

Ин виво и ин витро лабораторните тестове не показват данни за мутагенност на лекарствения продукт.

#### *Карциногенност*

Известни са пациенти, развили вторични малигнени заболявания при получаване на винкрисдин сулфат заедно с противоракови лекарства, за които се знае, че имат карциногенен ефект. Не е била определена допълнителната роля, нито приносът на винкрисдин сулфат в това развитие.

#### *Ефект върху фертилността и репродукцията*

Клинични доклади за пациенти, както мъже, така и жени, които са получили няколко цитотоксични лекарства, включая винкрисдин сулфат, показват, че може да се появи азооспермия и аменорея при постпубертетни пациенти. Възстановяването може да се появи много месеци след завършването на химиотерапията у някои пациенти. Много по-малко вероятно е да се причини перманентна азооспермия и аменорея при препубертетни пациенти.

#### *Употреба при хора в напреднала възраст*

Въпреки че не са провеждани съответни изследвания с винкрисдин сулфат в гериатрични популации, възрастните пациенти са по-чувствителни към невротоксичните ефекти на лекарството.

### **Специални предпазни мерки**

Рутинен профилактичен режим с използване на специални диети, клизми или лаксативни средства, специално лактулоза, се препоръчва за всички пациенти, получаващи винкрисдин.

В добавка, тъй като констипацията е тежка при пациенти с предшестващи субмандибуларни болки, този симптом може да бъде използван като предупредителен знак за започване на ранно и интензивно лечение на тази причиняваща страдание нежелана лекарствена реакция. При пациенти, подложени на лечение с винкрисдин, трябва да бъде извършвано редовно изследване на зрителното поле и фундоскопия и лекарствената терапия трябва да бъде спряна при най-ранните подозрения за въвличане на ретината или оптичния нерв. Също така, при наличие на каквито и да са оплаквания от болки в очите или загуба на зрението, трябва да се направи грижлива, офталмологична преценка. По такъв начин може да се отдиференцира токсичното увреждане на оптичния нерв от левкемични инфилтрати и може да се назначи съответстващо лечение без никакво забавяне.

Тоталното предпазване от алоpecia не е възможно. Обаче поставяне на турникет на скалпа или замразяването на скалпа може да помогне за намаляване на алоpecia. Турникет на скалпа не бива да се опитва, когато има



циркулиращи карциномни клетки (както при левкемията и лимфома) или когато вече присъстват туморни импланти. Тъй като може да се наблюдава левкопения, както пациентът, така и лекарят трябва да бъдат нащрек за всяка комплицираща инфекция. При появата на левкопения трябва да се вземат съответни мерки, включително грижлива оценка за времето на следващата доза винкристин. Ако се диагностицира централно-нервна-левкемия, може да се изисква прилагането на допълнителни агенти или пътища, тъй като винкристин сулфатът не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Остра нефропатия, причинена от пикочна киселина, която може да се появи след прилагането на онкологични медикаменти, е докладвана и при лечение с винкристин. При наличието на левкопения при инфекциозно усложнение, прилагането на следващата доза винкристин трябва внимателно да се обмисли.

Специално внимание трябва да се проявява към дозировката и неврологичните НЛР, ако се използва винкристин сулфат при пациенти с предварително съществуващо нервно-мускулно заболяване, както и когато са били използвани преди това други лекарства с невротоксичен потенциал.

Докладвани са остър задух и тежък бронхоспазъм след прилагането на винка алкалоиди. Тези НЛР са наблюдавани по-често, когато винка алкалоидите са използвани в комбинация с митомицин-С при агресивно лечение и особено когато предварително е съществувала белодробна дисфункция. Атаката при тези НЛР може да се появи минути до няколко часа след инжектирането на винка алкалоида, а също така може да възникне до 2 седмици след прилагане на дозата митомицин. Може да се появи прогресивната диспнея, изискваща хронична терапия. Винкристинът не бива да бъде прилаган наново.

Пациенти, които са получавали химиотерапевтични комбинации, включително винкристин, с известни карциногенни средства, могат да развият вторични злокачествени заболявания. Не е изяснено дали винкристин играе някаква роля за подобно развитие. Не са намерени доказателства за канцерогенност след интраперитонеално приложение на винкристин при плъхове и мишки. Броят на тези изследвания е ограничен.

Както мъжете, така и жените трябва да вземат мерки за контрацепция по време на и в течение на 3 месеца след прекъсване на лечението с винкристин сулфат.

#### Лабораторни тестове

Тъй като дозо-лимитиращата клинична токсичност се манифестира като невротоксичност, клиничната оценка, (т. е. историята на болестта, физикалното изследване) е необходимо условие за откриване на евентуална нужда от промяна на дозировката. След прилагане на винкристин сулфат, някои пациенти могат да получат намаление на броя на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, особено ако предишна терапия или самата болест водят също така до потискане на костно-мозъчната функция. Следователно, преди прилагането на всяка доза трябва да бъде извършвано изследване на пълна кръвна картина на пациента.

Може да се наблюдава също така остро покачване на пикочната киселина по време на индукцията на ремисия при остра левкемия; поради това серумните нива на пикочната киселина трябва да бъдат определяни често през първите 3-4 седмици на лечението, както и да бъдат взети съответни мерки за предотвратяване на пикочно-киселинната невропатия.



Предлага се серумният натрий да бъде изследван периодично по време на курса на винкристинова терапия. Присъствието на хипонатремия, дължаща се на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон, трябва да бъде разпозната рано и трябва да се приложи адекватна рестрикция на течности, за да се предотвратят хипонатремичните последици.

Осведомяването на пациентите за наличието на възможна връзка между терапията с винкрестин сулфат и появата на ортостатична хипотония е особено важно, когато става дума за възрастни пациенти, или за пациенти, получаващи други хипотензивни лекарства. По този начин могат да се предотвратят редица сериозни последици.

Съвпадението между прилагането на винкрестин сулфат и симптомите и обективните данни за миокардни лезии предупреждават, че при пациентите получаващи винкрестин сулфат трябва редовно да се провежда ЕКГ мониториране.

При деца с онкологични заболявания се изисква мониториране на техния интелектуален, емоционален, лингвистичен и неврофизиологичен статус.

Трябва да бъдат мониторирани също така следните параметри: азота на кръвната урея, креатининовия клирънс, хематокрит, броя на тромбоцитите, серумния билирубин, SGOT (серумната глутамат оксалоцетна трансминаза), SGPT (серумната глутамат пируват трансминаза), LDH (лактат дехидрогеназата), общия брой и диференциалното броене на левкоцитите.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

*Винкрестин сулфат/инхибитори на чернодробните цитохром P 450 изоензими (т.е. Интраконазол)*

Метаболизмът на винка алкалоидите се медира чрез чернодробни цитохром P 450 изоензими в CYP 3 A подфамилията и освен това съществува възможност инхибиторите на този изоензим да увреждат метаболизма на винка алкалоидите. Следователно, трябва да се внимава, когато се използват едновременно инхибитори на цитохром P 450 изоензим CYP 3 A и винкрестин.

Докладвано е, че едновременното прилагане на интраконазол, който е известен инхибитор на този изоензим, заедно с използването на винкрестин, предизвиква една по - ранна поява и/или повишена тежест на невромускулните нежелани лекарствени реакции. Предполага се, че това взаимодействие е свързано с потискане на метаболизма на винкрестин.

*Винкрестин сулфат/фенитоин*

Докладвано е, че едновременното орално или интравенозно прилагане на фенитоин и антинеопластични химиотерапевтични комбинации, които съдържат винкрестин сулфат, намаляват кръвното ниво на антиконвулсанта и повишават възможността за пристъпи. Трябва да се извърши нагласяване на дозата на базата на сериен мониторинг на кръвните нива. Ролята на винкрестин сулфат в тези взаимодействия не е точно установена. Взаимодействието може да се дължи на намалената абсорбция на фенитоин и повишената скорост на неговия метаболизъм и елиминиране.

*Винкрестин сулфат/аспаргиназа/изониазид и други невротоксични лекарства*

Възможността от предизвикване на тежки и дълготрайни периферни невропатии чрез прилагане на невротоксични лекарства на пациентите



третиран с винкрисдин, трябва да бъде вземана предвид. При тези пациенти, лекарства с добре познат невротоксичен ефект трябва да бъдат давани с внимание и при постоянно неврологично наблюдение.

*Винкрисдин сулфат/антиподагрозни лекарства*

Винкрисдин сулфат може да повиши нивото на пикочната киселина в кръвта; може да се наложи коригиране на дозата на антиподагрозните средства, за да се поддържа контрола върху хиперурикемията и подагратата.

*Винкрисдин сулфат/миелосупресивна терапия*

Едновременно прилагане на винкрисдин сулфат и други миелосупресивни лекарства като доксорубицин (особено с преднизон) или с лъчева терапия може да увеличи общия миелосупресивен ефект.

*Винкрисдин сулфат/митомицин-С*

Могат да се наблюдават остри белодробни нежелани лекарствени реакции.

*Винкрисдин сулфат/дигоксин*

Пациенти с химиотерапия могат да имат смутена абсорбция на дигоксин с намален терапевтичен ефект при някои от тях. Поради това трябва да се нагласи дозировката на дигоксин при тези случаи.

*Винкрисдин сулфат/ваксини/умъртвени вируси/*

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати при лечението с винкрисдин сулфат, имунният отговор на пациента спрямо ваксината може да бъде намален. Интервалът между спирането на лечението с имуносупресора и възстановяването на способността на пациента да реагира адекватно на ваксината, зависи от активността и типа на имуносупресора, от основното заболяване и от други фактори; приблизителният срок варира от 3 месеца до 1 година.

*Винкрисдин сулфат/ваксини/живи вируси/*

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с винкрисдин сулфат, конкурентната употреба на ваксини с живи вируси може да потенцира репликацията на ваксинния вирус и/или може да намали антителния отговор на пациента спрямо ваксината; имунизация на тези пациенти трябва да бъде предприета само с изключителна предпазливост след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, ръководещ терапията с винкрисдин. Интервалът между прекратяването на медикацията, която причинява имуносупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от силата и типа на предизвикващата имуносупресия медикация която се използва, водещото заболяване и други фактори; преценките варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да получават живи вируси поне 3 месеца след своята последна химиотерапия. В допълнение, имунизация с орална полио-вирусна ваксина трябва да бъде отложена при лица, намиращи се в близък контакт с пациентите, специално при членове на семейството.

*Винкрисдин сулфат/радиационна терапия*

Радиационната терапия може да повиши невротоксичността на винкрисдина. Предполага се, че прилагането на винкрисдин може да направи периферните нерви по-чувствителни към физичната травма и може да забави възстановяването на нервите, увредени чрез обхващане от тумора.

#### 4.6. Бременност и кърмене





#### **Употреба при бременност**

Винкристин сулфат може да причини увреждания на плода когато се приложи на бременна жена. Няма адекватни и добре контролирани изследвания при бременни жени. Ако това лекарство се използва при бременност или ако пациентката забременее докато получава това лекарство, тя трябва да бъде уведомена за потенциалното увреждане на плода.

Не трябва да се започва лечение с винкристин сулфат при жени в детородна възраст, докато не се изключи бременност и те трябва да бъдат напълно осведомени за сериозния риск за плода, ако забременеят докато са подложени на лечението. Както мъжете, така и жените трябва да вземат мерки за контрацепция по време на и в течение на 3 месеца след прекъсване на лечението с винкристин сулфат.

#### **Употреба при кърмене**

Не трябва да се кърми по време на лечение с винкристин сулфат поради риск за детето.

#### **4.6. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за ефекта на този лекарствен продукт върху способността да се шофира и работи с машини. Тъй като винкристин може евентуално да причини неврологични нежелани лекарствени реакции, възможността това лекарство да влияе върху способността за шофиране и работа с машини, трябва да бъде взета под внимание.

#### **4.7. Нежелани лекарствени реакции**

Преди да се вземе това лекарство, пациентите и/или техните родители/хората които имат отговорности към тях, трябва да бъдат информирани за възможността от появата на НЛР.

Винкристин сулфат е невротоксин. За разлика от повече от другите химиотерапевтични лекарства, главните токсични ефекти на винкристин сулфат са свързани с нервната система.

Обикновено нежеланите лекарствени реакции са реверзиблени и са свързани с големината на дозата.

Най-обичайната нежелана реакция е загубата на коса; най-обезпокоителните нежелани лекарствени реакции са по природа невромускулни.

Пациентите с лимфоми са по-податливи към невропатичните ефекти на винкристин сулфат, повишените инциденти са повече свързани с типа на заболяването, отколкото дозово свързани.

Тъй като няма патогмонични белези, диагнозата невропатия се установява чрез свързване по време на приложението на лекарството с развитието на характерни клинични находки. Едновременното намиране на алоpecia и протрахирана констипация е помощен белег за отличаване на невропатията.

Когато се използват еднократни дози от лекарството веднъж седмично, нежеланите лекарствени реакции като левкопения, невритни болки, констипация се явяват, но те са обикновено краткотрайни (т.е. траят по-малко от 7 дни). Когато дозата е редуцирана, тези реакции могат да намалеят или



изчезнат. Тежестта на такива реакции изглежда нараства, когато изчисленото количество лекарство е давано на разделени дози. Други нежелани реакции като загуба на коса, загуба на чувствителност, парестезии, затруднения при ходенето, шляпаща походка, загуба на дълбоките сухожилни рефлексии и чезнене на мускулатурата, могат да персистират толкова дълго, колкото трае терапията. Генерализираната сензомоторна дисфункция може да стане прогресивно по-тежка с продължаване на лечението. Въпреки че повечето симптоми обикновено изчезват за около шест седмици след прекъсване на терапията, някои невромускулни затруднения могат да персистират за продължителен период у някои пациенти. Може да се яви ново израстване на косата още докато продължава поддържащата терапия.

**Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции:**

**Доброкачествени и злокачествени неоплазми (включително кисти и полипи)**

Пациенти, получаващи винкристин заедно с противоракови лекарства, познати като карциногенни, са развивали вторични злокачествени заболявания. Допринасящата за тия явления роля на винкристин не е била точно определена.

**Свърхчувствителност и смущения в имунната система**

Докладвани са редки случаи на реакции от алергичен тип като анафилаксия, обрив и едема, които са свързани временно с терапията с винкристин при пациенти, получаващи лекарствения продукт като част от мултилекарствена химиотерапия. Остър задух и бронхоспазъм, който може да бъде животозапращаващ, е наблюдаван при едновременното прилагане на митомицин. Тези реакции могат да се появят няколко минути до няколко часа след прилагането на винкристин или до 2 седмици след прилагането на доза митомицин.

**Гастроинтестинална система**

Докладвано е за появата на констипация, дължаща се на увреждане на горния колон, при което ректумът остава празен. Могат да се явят коликообразни абдоминални болки.

Гадене, повръщане, намален апетит, орални улцерации, диария, анорексия, загуба на тегло, се появяват понякога. Докладвано е за паралитичен илеус, интестинална некроза и/или перфорация. Препоръчва се рутинен профилактичен режим срещу констипацията за всички пациенти, получаващи винкристин сулфат. Паралитичен илеус (който наподобява "хирургичен корем") може да се наблюдава особено при малки деца.

Илеусът може да изчезне от само себе си с временно прекъсване на лечението с винкристин сулфат и със симптоматична терапия.

**Хепато-билиарни нарушения**

В редки случаи е докладвано за появата на хепатална вено-оклузивна болест, специално при деца.

**Генитоуринарна система**

Явява се полиурия, дизурия и ретенция на урината, дължаща се на атония на пикочния мехур. Други лекарства, за които се знае, че предизвикват задръжка на урината (специално при възрастни), трябва, ако е възможно, да бъдат прекъснати през първите няколко дни след прилагането на винкристин сулфат.

При някои пациенти, получаващи винкристин, може да се наблюдават проявите на хиперурикемия, понякога причиняващи нефропатия, предизвикана от пикочната киселина.



### **Репродуктивна система и млечни жлези**

Макар че е докладвано за нормални бременности след лечение с винкристин, съществува вероятност винкристин да въздейства върху фертилността. Наблюдавана е азооспермия при мъже, които получават комбинирана химиотерапия, която включва винкристин и преднизон с циклофосамид или меклоретамин и прокарбазин, а аменорея се появява при жени, получаващи химиотерапия, която включва винкристин.

Невъзвратима азооспермия или аменорея е по-малко вероятна, когато химиотерапията, която включва винкристин, е прилагана при препубертетни пациенти.

### **Кардиоваскуларна система**

Появява се както повишение на кръвното налягане, така и понижение на кръвното налягане. Химиотерапевтични комбинации, които включват винкристин сулфат, са се съчетавали със заболяване на коронарните артерии и миокарден инфаркт, когато са давани на пациенти, които са били третирани предварително с облъчване на медиастинума. Причинна връзка не е била безспорно установена.

### **Нервна система**

Неврологичната токсичност е най-забележимата нежелана лекарствена реакция на винкристин. Неврологичната токсичност е дозово и възрастово зависима. Най-честата проява на невротоксичността е периферната (смесена сензоромоторна) невропатия, която се появява у почти всеки пациент.

Често има съгласуваност в развитието на нервномускулните нежелани лекарствени реакции.

Първоначално могат да се отчетат само увреждания на чувствителността и парестезии. При продължаване на лечението могат да се появят невралгии, а по-късно и двигателни нарушения. При продължаване на третирането са докладвани загуба на дълбоките сухожилни рефлексии, спадане на стъпалото, атаксия и парализи. Прояви от краниалните нерви, включително изолирани парези и/или парализи на мускулите, контролирани от краниалните моторни нерви, могат да се наблюдават при липса на моторни увреждания другаде. Парализи на крапиални нерви и мускулна слабост, включваща ларинкса, могат да предизвикат пресипналост и локална пареза на гласните връзки, включително потенциално живото-заплашваща билатерална парализа на гласните връзки, докато тази въвличаща външните очни мускули може да предизвика птоза на клепача, двойно виждане, както и невропатия, включваща очния нерв и извъночни нерви. Докладвани са атрофия на очния нерв със слепота или преходна корова слепота. Екстра-окуларните и ларингеални мускули са въвлечени по такъв начин най-често. Докладвани са болки при дъвчене, фарингеални болки, болки на паротидната жлеза, костни болки, болки в гърба, болки по крайниците и миалгии; болките в тези области могат да бъдат жестоки. При неголям брой пациенти, получаващи винкристин сулфат, са описани конвулсии, често с хипертония. Отбелязани са няколко случая на конвулсии, последвани от кома, при деца. Винкристин е токсичен и за автономната нервна система, и за ЦНС, въпреки че тази токсичност е по-рядка, отколкото периферната невропатия. Докладвани са, макар и рядко, въздействия върху ЦНС, включително епизоди на промяна в съзнанието и психични промени като депресия, възбуда и тревожност, безсъние, объркване, психози, халуцинации.



Наблюдения при 379 пациента могат да бъдат класифицирани както следва: намалени рефлексии (понякога дълбоки сухожилни рефлексии) (100%), парестезии (46-57%), обстипация (33-46%), невралгични болки, например в челюстта и тестисите (6-8%), мускулна слабост (23-43%), мускулна слабост и атаксична походка (5-25%), илеус (3-12%) и крапиални нервни увреждания (1-32%).

#### **Дихателна система**

Наблюдавани са задух и тежък бронхоспазм (виж също Предпазни мерки).

#### **Ендокринна система**

При употребата на винкрестин сулфат се явява също така, макар и рядко, синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH). Синдромът може да бъде свързан с токсичността на лекарството и вероятно се предизвиква от директен ефект върху хипоталамуса. Този синдром се характеризира с повишена екскреция на натрий с урината в присъствието на хипонатремия; липсват бъбречни и надбъбречни заболявания, хипотония, дехидратация, уремия или клинично проявени отоци. С ограничаване на течностите, хипонатремията и бъбречната загуба на натрий намаляват.

#### **Хематопоеична система**

Винкрестин не притежава никакъв константен или значим ефект върху тромбоцитите или червените кръвни клетки. Сериозна костно-мозъчна депресия обикновено не е голямо дозозимитиращо събитие. Докладвани са рядко, обаче, анемия, левкопения и тромбоцитопения. Това се е случвало рядко при обикновените дози. Тромбоцитопенията, ако присъства при започването на терапията с винкрестин, може в действителност да се подобри преди появата на костно-мозъчната депресия. Често е наблюдавана временна тромбоцитоза.

#### **Кожа**

Алопецията е докладвана като редовна НЛР (5-20%) и е реверзиблена след спиране на лечението.

#### **Други**

Наблюдавани са температура и главоболие

#### **Местни НЛР в мястото на прилагане**

Могат да се появят флебити и некрози след възпаление на съдовата стена или след екстравазация по време на приложението. Може да се появи болка и целулит вследствие на екстравазация по време на интравенозното инжектиране.

### **4.9. Предозиране**

Предозирането на винкрестин предизвиква появата на нежелани лекарствени реакции, които са главно продължение на обичайните НЛР.

Тъй като не съществува известен антидот за винкрестин сулфат, всякакви възможни мерки трябва да бъдат взети за избягване на предозирането.

Правилата за избягване на предозирането са следните:

- Химиотерапията трябва да се провежда само под наблюдението на лекар с опит в използването на противоракови химиотерапевтични средства.
- Адекватни диагностични и лечебни приспособления трябва да са леснодостъпни, за да се осигури съответно провеждане на терапията и овладяване на възможните усложнения и НЛР.



- Целият персонал, ангажиран с боравенето с химиотерапевтичния лекарствен продукт, трябва да бъде напълно запознат с възможните опасности. Прилагането на това лекарство не трябва никога да се смята като рутинна задача.
- Табла с нормалните дози на химиотерапевтичните лекарства трябва да бъдат поставени във всички сестрински стаи и там където се приготвят или прилагат лекарствата.
- Дозировката трябва да бъде грижливо изчислена като мг/кг или мг/м<sup>2</sup> и записана на таблото. Таблото трябва да включва общата доза, изразена като концентрация в общия обем, който трябва да бъде приложен.

### Прояви

Проявите на НЛР на винкрестин сулфата са дозово зависими и след предозиране те се проявяват по ненормално увеличен начин.

При деца под 13 години е наблюдавана смърт след доза от винкрестин, която е надвишавала 10 пъти тази, препоръчана за терапията. Тежки симптоми могат да се явят в тази група пациенти след дозировка от 3-4 мг/м<sup>2</sup>. За възрастните може да се очаква появата на тежки симптоми след единични дози от 3 мг/м<sup>2</sup>, или повече.

### Лечение

Няма известен антидот за винкрестин сулфат. Лечението е симптоматично и поддържащо. Ако е открито веднъж предозиране, трябва да се организира близко наблюдение на пациента.

Трябва да се имат предвид следните мерки:

- Концентрацията на серумните електролити и баланса на течности трябва да се мониторира прецизно поне десет дни и ако има белези на неадекватна секреция на АДХ, трябва да се предприемат мерки за рестрикция на течностите.
- Прилагане на антиконвулсанти за контрол на пристъпите.
- Ако се развие дълбока неутропения, трябва да се очаква възможно развитие на инфекция. В такъв случай могат да се окажат необходими наблюдения за присъствие на очаквана инфекция чрез посеви върху съответни култури, предпазна изолация и ранно третиране с антибиотици.
- Мониториране на кардиоваскуларната система.
- Поддръжка чрез трансфузии на сепарирани червени кръвни клетки и тромбоцити трябва да се прави, ако се налага.
- Използването на лаксативи и клизми за предотвратяване на илеуса.
- Може да се използва леуковорин. Предлаганата схема е 100 мг интравенозно на всеки 3 часа в течение на 24 часа и след това, на всеки 6 часа в течение поне на 48 часа.

Теоретически, (базирайки се на фармакокинетичните данни), може да се очаква тъканните нива на винкрестин да останат значимо повишени за поне 72 часа. Лечението с folinic acid не елиминира нуждата от горепосочените поддържащи мерки. По-голямата част от една интравенозна доза винкрестин сулфат се екскретира в жлъчката след бързо тъканно свързване. Тъй като само много малка част от лекарството се хваща при диализа, хемодиализата вероятно не може да бъде полезна в случаите на предозиране.

Няма публикувани клинични данни за последиците от оралното поглъщане на винкрестин. Ако настъпи орално поглъщане, стомахът трябва да



бъде евакуиран. Евакуацията трябва да бъде последвана от прилагането на активен въглен и на cathartic.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Винкрестин сулфат е сол на винкрестин, алкалоид получен от растението зимзелен (*Vinca Rosea* Linn или *Catharanthus roseus* G. Don).

Винкрестин е антитуморен агент, активен при широка гама от злокачествени заболявания у човека. Механизмите, чрез които винкрестин упражнява своите антитуморни и цитотоксични ефекти, са комплексни. Основно два главни типа въздействия могат да се отчетат за повече от биологичните ефекти:

- Взаимодействие с микротубулната система, което предизвиква изчезване на микротубули и микротубули-съдържащи структури, такива като митотичното вретено, така че хромозомите не могат да пътуват към ядрата на дъщерните клетки.
- Инхибиране на синтеза на нуклеиновите киселини (ДНК и РНК).

Винка алкалоидите са класически отрови на митотичното вретено, които се свързват с микротубулния протеин тубулин и блокират клетките по време на метафазата, както чрез предотвратяване на полимеризацията на тубулина, при което му се пречи да формира микротубулите, така и чрез индуциране на деполимеризацията на вече формираните микротубули. Винка алкалоидите могат да взаимодействат в този процес по множество начини:

- чрез свързване към специфично място на тубулина и формиране на тубулин-алкалоиден агрегационен комплекс;
- чрез свързване към високо афинитетно място на тубулина, който е вече инкорпориран вътре в микротубулите и чрез инхибиране на по-нататъшното добавяне на тубулин към формираните микротубули;
- чрез свързване към ниско афинитетни места върху стените на формираните вече микротубули, предизвиквайки сепарация на профиламенти.

Винкрестин въздейства също така върху други системи на клетката включително върху синтеза на РНК и ДНК, върху цикличния АМФ, липидната биосинтеза и калмодулин-зависимата  $Ca^{2+}$  транспортна АТФаза.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Разпределение

След интравенозна инжекция винкрестин бързо изчезва от серума. В рамките на 15-30 минути, повече от 90% от лекарството преминава от кръвта в тъканите.

#### Свързване с протеините

Двадесет минути след венозно прилагане, над 50% от винкрестин се свързва с кръвните компоненти, специално с тромбоцитите, които имат висока концентрация на тубулин.

#### Проникване в цереброспиналната течност



Проникването през хематоенцефалната бариера в цереброспиналната течност след интравенозна болус инжекция е много лошо. Въпреки лошото проникване, обаче, винкрисдин може да предизвиква токсичност върху ЦНС.

#### **Очистване на плазмата**

Фармакокинетични изследвания у пациенти с карциноми показват трифазни серумни модели на разпадане след бърза интравенозна инжекция. Началният, средният и крайният полуживот са респективно 5 минути, 2.3 часа и 85 часа; рангът на крайния полуживот, обаче е от 19 до 155 часа. Плазменият клирънс е бавен, и следователно, за да се избегне кумулативна токсичност е необходим минимален интервал от една седмица между периодите на прилагане.

#### **Метаболизъм**

Винкрисдин се метаболизира широко, вероятно в черния дроб с помощта на цитохром Р-450 микрозомална ензимна система, включително СУРЗА.

#### **Екскреция**

Черният дроб е най-големия екскреторен орган; около 80% от инжектираната доза се явява в изпражненията и 10-20% в урината. Чернодробна дисфункция може да промени елиминационната кинетика и да увеличи токсичността.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Няма заключения за показана мутагенност на лекарствения продукт нито при *in vivo*, нито при *in vitro* лабораторни тестове. Няма данни за карциногенност след интраперитонеално прилагане на лекарството при плъхове и мишки, но изследванията са ограничени.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Mannitol – 100mg, Methyl paraben – 0.13% w/v, Propyl paraben 0.02% w/v, water for injection – q.s.

### **6.2. Физикохимични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност е 18 месеца от датата на производство.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура 2-8°C. Да се пази от светлина.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5. Данни за опаковката**



Флакони 1 mg/1ml

#### 6.6. Препоръки при употреба

*Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.*

#### **БОРАВЕНЕ С ПРЕПАРАТА И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ОТПАДЪЦИТЕ**

Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на винкрестин сулфат. Трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.

2. Приготвянето трябва да се извършва в специално предназначена за целта зона, в идеалния случай във вертикален ламинарен флоу бокс (биологически обезопасен кабинет-клас II), с работна повърхност покрита с абсорбираща хартия за еднократна употреба с подплатен с пластмасова материя гръб, която да се подменя след работа.

3. Трябва да се носи адекватно предпазно облекло, т.е. ръкавици от PVC, предпазни очила, престилки и маски за еднократна употреба, които да се подменят след работа. В случай на контакт с очите, те трябва да се измият с обилни количества вода или физиологичен разтвор.

4. Да се използват приспособленията Luer-Lock за всички спринцовки и набори от инструменти. Възможното образуване на аерозоли може да бъде намалено чрез използване на големи игли сонди и игли с клапани.

5. Всички неизползвани материали - игли, спринцовки, флакони и други вещи, които са били в контакт с цитотоксичните лекарства, трябва да бъдат отделени, поставени в двойноподплатени полиетиленови торби и изгорени при температура 1000° C или повече. Екскретите трябва да бъдат третираны по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

#### 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Cipla Limited  
Mumbai Central, Mumbai – 400 008  
India

#### 8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р: България

#### 10. Дата на (частична) актуализация на текста

Май 2005г.

