

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗАНАТО	
Продуктова линия разрешение за употреба № 11-7549/13.06.09г	
639/27.05.03	Мерил.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VUMON (teniposide)
ВУМОН (тенипозид)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула Vumon разтвор за инфузия съдържа 50 mg teniposide.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Вумон е показан за лечение на следните неоплазии, обикновено в комбинация с други противоракови средства:

Малигнени лимфоми
Болест на Ходжкин
Остра лимфобластна левкемия, висок риск, при възрастни деца
Интракраниални злокачествени тумори, т.е. глиобластом, епендимом, астроцитом
Карцином на пикочния мехур
Невробластом и други солидни тумори при деца

4.2. Дозировка и метод на приложение

За специфични дози и схеми на лечение при отделните показания трябва да се направи справка със съвременната литература.

Монотерапия

Общата курсова доза е 300 мг/м², дадена за период от 3-5 дни. Циклите може да се повтарят на всеки 3 седмици или след възстановяване на костния мозък.

Дозировката трябва да се приспособи към вариабилността и токсичността на отделния пациент, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с други антинеопластични средства.

Комбинирана терапия

Вумон разтвор за инфузия е бил прилаган в комбинация с няколко други одобрени химиотерапевтични средства. Когато се използва в комбинация с други миелосупресори, дозата трябва съответно да се намали. Трябва да се проследява периферната кръвна картина и при нужда редовно да се извършва оценка на костния мозък.

ЗАБЕЛЕЖКА: Пациенти със синдром на Down може да са особено чувствителни към миелосупресивна химиотерапия, поради това може да се наложи промяна на дозата при тези болни.

4.3. Противопоказания

Вумон не трябва да се прилага при пациенти, които са показали свръхчувствителност към тенипозид или към някоя друга съставка на продукта. Вумон е противопоказан при пациенти с тежка левкопения и тромбоцитопения.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Вумон трябва да се прилага само от лекар с опит в употребата на противоракови химиотерапевтични лекарства. Провеждане на лечението на заболяването и усложненията е възможно само при наличие на адекватно оборудване. Може да се наблюдава тежка миелосупресия, водеща до инфекция или кървене.

Вумон трябва да се прилага внимателно при пациенти с туморно засягане на костния мозък и при болни с увредена бъбречна или чернодробна функция. Трябва редовно да се прави кръвна картина и изследване на бъбречната и чернодробната функция. Ако броят на белите кръвни клетки е под 2000 клетки/ mm^3 или броят на тромбоцитите е под 75 000 клетки/ mm^3 лечението трябва да се отложи до пълното възстановяване на костния мозък, освен в случаите на злокачествено заболяване.

Наблюдавани са животозаплашващи анафилактични реакции след първото въвеждане на тенипозид или след многократна експозиция.

Преди началото на инфузията трябва да се осигури правилно положение на интравенозния катетър, през който ще се подава Вумон. Неправилното въвеждане може да доведе до екстравазация, некроза и/или тромбофлебит.

Има съобщения за хипотония по време на инфузия на Вумон. Поради това виталните признаци трябва да се проследяват внимателно през първите 30-60 минути след началото на инфузията.

Педиатрия

Вумон съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол се свързва с токсичност при новородени. Има съобщения за синдром, характеризиращ се със затруднения при дишането, керниктер, метаболитна ацидоза, неврологично увреждане, хематологични нарушения и смърт, след употреба на разтвори, съдържащи бензилов алкохол, при недоносени деца с ниско тегло при раждане.

Наблюдавани са остра депресия на централната нервна система и хипотония при пациенти, които са получили дози Вумон, по-високи от препоръчаните, и са били предварително лекувани с антиеметични лекарства.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Антиконвулсанти като фенobarбитал и фенитоин увеличават скоростта на отделяне на тенипозид, което води до по-ниска системна експозиция за дадената доза тенипозид. При пациенти, получаващи антиконвулсанти, може да се наложи увеличаване на дозата.

Доказано е *in vitro*, че толбутамид, натриев салицилат и сулфаметиазол изместват тенипозид от връзката му с плазмените протеини. Поради изключително високата степен на свързване на тенипозид с плазмените протеини, малко намаление на свързването може да доведе до значително повишение на свободното лекарство, съпроводено с повишаване на ефекта и токсичността му.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Бременност

Вумон може да увреди плода, когато се прилага при бременни жени. Наблюдавано е тератогенно действие при бременни плъхове, третирани с тенипозид. Не са провеждани изследвания при бременни жени. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее докато го използва, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода. Жени в детеродна възраст трябва да се съветват да избягват забременяване.

Не е известно дали това лекарство се екскретира с млякото при човека. Тъй като много лекарства се екскретират с човешката кърма и поради потенциалната възможност за сериозни нежелани реакции в кърмачетата, предизвикани от Вумон, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати.

употребата на лекарството, като се има предвид значението на лекарството за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че Вумон повлиява тази способност.

4.8. Нежелани реакции

Хематологични

Често миелосупресията е дозо-ограничаваща, като левкопения и тромбоцитопения се наблюдават 7 - 14 дни след лечението с Вумон. Възстановяването на костния мозък обикновено завършва за 2-3 седмици. Левкопенията е по-честа и по-тежка от тромбоцитопенията. Наблюдава се и анемия и има съобщения за имунна хемолитична анемия.

При пациенти, лекувани с Вумон заедно с други антинеопластични средства, се съобщава за поява на остра нелимфоцитна левкемия.

Стомашно-чревни

Гадене и повръщане са основните прояви на стомашно-чревна токсичност. Обикновено гаденето и повръщането могат да се контролират с антиеметична терапия. Може да се наблюдават стоматит/мукозит, анорексия, диария, коремна болка и нарушение на чернодробната функция.

Алопеция

Съобщава се за висока честота на алопеция, особено при пациенти, подложени на многократни курсове на лечение.

Хипотония

След бързо интравенозно прилагане на Вумон (виж 4.2. "Дозировка и метод на приложение") може да се наблюдава преходна хипотония. Съобщава се за внезапна смърт, вероятно дължаща се на аритмия и хипотония.

Свръхчувствителност

Съобщава се, че анафилактично-подобни реакции, характеризиращи се с тръпки, фебрилитет, тахикардия, бронхоспазъм, диспнея и хипотония са се появили по време или непосредствено след интравенозно приложение на Вумон. Те може да се дължат на Стеторног EL®, съставка на вехикулума или на самия тенипозид. Тези реакции може да се наблюдават след първата доза и се появяват по-често при

пациенти с мозъчни тумори или при пациенти с невробластом. Рискът от получаване на реакция може да бъде свързан с многократната екпозиция и кумулативната доза. Обикновено тези реакции са отговаряли веднага на преустановяване на инфузията и прилагане на пресорни средства, кортикостероиди, антихистамини или обемни заместители според случая. Съобщава се и за зачервяване на кожата, изпотяване, хипертония и оток.

Дерматологични

Съобщава се за уртикария с или без сърбеж.

Невротоксичност

Съобщава се за невротоксичност, включваща тежки случаи на невропатия, дължаща се на взаимодействие на винкристин сулфат с Вумон. При пациенти, приемали по-високи от препоръчаните дози, е наблюдавана депресия на централната нервна система (виж 4.9. "Предозиране").

Други

Рядко се съобщава за следните реакции: инфекция, нарушение на бъбречната функция, хипертония, главоболие, объркване и астения.

4.9. Предозиране

При пациенти, които са приемали по-високи от препоръчаните дози Вумон и са били подложени на предшествашо лечение с антиеметици, са наблюдавани остра депресия на централната нервна система и хипотония.

Не са установени доказани антидоти при предозиране на Вумон. Очакваните усложнения от предозирането се дължат на подтискането на костния мозък.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Вумон е фазово-специфично цитотоксично лекарство, действащо в късната S₂ или G₂ фаза на клетъчния цикъл, като предотвратява навлизането на клетките в митоза. Вумон предизвиква и разкъсвания на единичните или двойните вериги на ДНК. Изглежда механизмът на действие се дължи на инхибиране на ДНК-топоизомераза тип II.

Тенипозид има широк спектър на анти tumorна активност *in vivo* срещу миши тумори, включително злокачествени хематологични тумори и различни солидни

тумори. При проучвания *in vivo* и *in vitro* клетки, резистентни на етопозид, може да имат пълна кръстосана резистентност към тенипозид и обратно, въпреки че има отделни клинични съобщения, показващи липса на пълна кръстосана резистентност.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тенипозид изглежда е линейна при редица дози. Не се наблюдава кумулиране на лекарството след ежедневно прилагане в продължение на 3 дни. Не са установени големи разлики в отнасянията на лекарството при възрастни и деца.

След интравенозна инфузия, началният клирънс от централния компартимент е бърз с време на полуразпределение от приблизително 1 час. Тенипозид е свързан във висока степен (> 99%) с плазмените протеини, което може да ограничи разпределението му в организма. Нивата на тенипозид в ЦНС са относително ниски в сравнение с измерените по същото време плазмени нива. Средното терминално време на полуелиминиране варира от приблизително 6 до 20 часа, като само около 10% от общия клирънс се падат на бъбечния клирънс. Въпреки че метаболитните пътища на тенипозид не са описани, доказано е, че такива лекарства като фенобарбитал и фенитоин, които индуцират чернодробния метаболизъм, увеличават клирънса на тенипозид (виж 4.5. “Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие”).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Съобщава се за поява на остра нелимфоцитна левкемия при пациенти, лекувани с Бумон заедно с други антинеопластични средства. Тенипозид трябва да се счита за потенциален канцероген при хора.

Доказано е, че тенипозид е мутагенен в различни тестове за генотоксичност на бактерии и бозайници. Тенипозид предизвиква генни мутации в миши клетъчни линии и уврежда ДНК в човешки клетъчни линии. Доказани са хромозомни аберации в няколко човешки и миши тъканни култури.

Тенипозид е предизвикал намаление на сперматогенезата при маймуни и кучета и намаление на теглото на тестисите и яйчниците при кучета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Dehydrated alcohol, benzyl alcohol, polyoxyethylated castor oil (Cremophor EL), N,N-dimethylacetamide и maleic acid.

6.2. Несъвместимости

Има съобщения, че твърди пластмасови изделия, направени от ABS (полимер, съставен от акронитрил, бутадин и стирол), се разлагат под действието на N,N-dimethylacetamide, един от разтворителите в крайния продукт Вумон. Не се съобщава за такъв ефект за самия Вумон или за разреждени разтвори на Вумон. За да се предотврати екстракция на пластификатора DEHP (ди(2-етилхексил)фталат) от контейнери, направени от поливинилхлорид (PVC), разтворите на Вумон трябва да се приготвят в контейнери с голяма вместимост, които не съдържат DEHP, като стъклени или полиолефинови контейнери. Разтворите на Вумон трябва да се въвеждат със системи, които не съдържат DEHP.

6.3. Срок на годност

36 месеца (3 години)

Когато се разрези според препоръките, дадени по-горе, разтворите, които съдържат тенипозид 0.1 мг, 0.2 мг или 0.4 мг/мл са стабилни при нормално флуоресцентно осветление в продължение на 24 часа в препоръчаните стъклени или полиолефинови контейнери с голяма вместимост. Не се препоръчва съхранението в хладилник. Разтворите на Вумон, приготвени с крайна концентрация на тенипозид от 1 мг/мл и съхранявани на стайна температура при нормално флуоресцентно осветление са по-малко стабилни и трябва да се приложат до 4 часа след приготвянето им, за да се намали възможността от преципитиране.

ЗАБЕЛЕЖКА: Този продукт може да преципитира, когато се разрежда по начин или с разредител, различни от описаните по-горе. Ако се появят данни за преципитация, разтворът не трябва да се прилага. Преципитиране е наблюдавано също така и когато продължителни инфузии на тенипозид (24 часа) са били правени с различни инфузионни устройства. Тези инфузионни разтвори и системи трябва да се преглеждат често по време на вливането. Разтвор на хепарин може да предизвика преципитиране на тенипозид, поради това инфузионните системи трябва да се промият щателно с 5% разтвор на декстроза за инжекции или 0.9% натриев хлорид за инжекции преди и след прилагането на Вумон. Разредените разтвори на Вумон трябва да се подлагат на колкото се може по-малко разклащане при приготвянето на разтвора, тъй като прекомерното разклащане може да доведе до преципитиране. Други лекарства не трябва да се смесват с инфузията на Вумон.

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката



Прозрачна, безцветна ампула с отворено разширение, изготвена от стъкло тип I със зелен пръстен, обозначаващ мястото на счупване.

6.6. Указания за употреба / работа с препарата

Непосредствено преди приложението, всяка ампула от 5 мл Вумон, съдържаща 50 мг тенипозид, трябва да се разрежи с 50, 125, 250 или 500 мл 5% разтвор на декстроза за инжекции или 0.9% натриев хлорид за инжекции. Това разреждане осигурява крайни концентрации на тенипозид от 1, 0.4, 0.2 и 0.1 мг/мл съответно. След това разреженият разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия с продължителност най-малко 30 минути. За да се намали възможността от хипотонични реакции, **Вумон не трябва да се прилага като болус инжекция или бърза инфузия.** Трябва много да се внимава върхът на катетъра да остане във вената по време на вливането, за да се избегне екстравазация и възможно тъканно дразнене.

Манипулирането и приготвянето на разтворите на Вумон трябва да се извършват предпазливо. Ако Вумон влезе в контакт с кожата, трябва да се изплакне обилно със сапун и вода. Ако Вумон влезе в контакт с лигавиците, трябва да се изплакне обилно с вода.

Трябва да се спазва процедурата за правилно манипулиране и изхвърляне на противоракови лекарства. Публикувани са няколко указания по този въпрос. Няма общо съгласие, че всички процедури, препоръчвани в указанията, са необходими и подходящи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
345 PARK AVENUE, NEW YORK, NY / USA

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:
9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА:
10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
14 юли 1997 г.