

## Summary of Product Characteristics

### VINBLASTINE SULFATE, powder for injection, 10 mg

#### Кратка характеристика на продукта

### ВИНБЛАСТИН СУЛФАТ, прах за инжекционен разтвор, 10 mg

#### 1. Търговско име на лекарствения продукт

VINBLASTINE SULFATE

ВИНБЛАСТИН СУЛФАТ

|   |                    |
|---|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                            |                    |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 11-9569/18.03.04 |                    |
| 657/25.05.04  | <i>[Signature]</i> |

#### 2. Количествен и качествен състав

##### Фармацевтичен продукт

VINBLASTINE SULFATE (ВИНБЛАСТИН СУЛФАТ), прах за инжекционен разтвор, 10 mg

| Компонент            | Функция   | Количество за<br>1 флакон | Спецификация |
|----------------------|---|---------------------------|--------------|
| Vinblastine Sulphate | Лекарствено<br>вещество-Активен<br>ингредиент (API) | 10.0 mg*                  | ВР           |

- Отговарящ на безводен Винбластин плюс 5% над предвиденото

За помощните вещества: виж 6.1

#### 3. Лекарствена форма

Lyophilized powder for Solution for injection 10 mg/vial

Прах за инжекционен разтвор 10 mg/флакон

#### 4. Клинични данни

##### 4. 1. Показания

Винбластин сулфат, приложен самостоятелно или в съчетание с други онкологични лекарства, е доказал ефективност в лечението на следните неоплазми:



### Високочувствителни към лечението малигнени заболявания

- Генерализирана форма на болестта на Хочкин (III и IV стадий по модифицираната от Ann Arbor системата за определяне на стадията на Ray)
- Не-Хочкинови лимфоми
  - Ретикулоклетъчен сарком
  - Лимфосарком
- Микозис фунгоидес
- Хистиоцитозис X

### По-малко чувствителни към лечението малигнени заболявания

- Хориокарцином, резистентен на други химиотерапевтични лекарства
- Ембрионален карцином на тестисите
- Карцином на гърдата, който не се поддава на съответната ендокрино-хирургична интервенция и на хормонално лечение

## 4. 2. Дозировка и начин на употреба

**Фатален, ако се приложи интратекално.**

**Само за интравенозно приложение.**

Парентерално прилаганите лекарствени продукти трябва да бъдат инспектирани визуално за наличието на неразтворени частици и промяна на цвета преди да бъдат приложени, когато разтворът и контейнерът позволяват това.

Винбластин сулфат е предназначен за интравенозно приложение директно във вената или директно в шлауха на интравенозна инфузионна система, която е предварително включена и чрез нея се извършва в момента инфузия. За инфузия, предварително приготвеният във флакона разтвор може да бъде смесен с вода за инжекции или с 0.9% натриев хлорид инжекции. Тъй като левкопенията е дозо-лимитиращ фактор, необходимо е броят на левкоцитите да бъде определен непосредствено преди венозното инжектиране на всяка прилагана доза и това да бъде метод за определяне на дозировката.

Трябва да се внимава много, за да не излиза течност от вената, която да не инфилтрира в околните тъкани по време на венозната инфузия. В случай, че се появи такава екстравазация, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и целият остатък от предназначенията за използване доза следва да се инжектира в друга вена. За съответните мерки, които трябва да бъдат предприети в такива случаи, виж Предупреждения.

Винбластин сулфат се прилага веднъж седмично и дозата се изчислява според телесната повърхност (4 до 6 mg/m<sup>2</sup>) или телесното тегло, като варира според естеството на заболяването. Обикновено препоръчаната доза е 0.1-0.2 mg/kg тегло. Рядко може да се окаже необходимо приложението на дози до 0.5 mg/kg тегло. Важно е да се мониторира броя на белите кръвни клетки в периферната кръв на пациента преди въвеждането на всяка последваща доза и така величината на прилаганата доза може да бъде увеличавана чрез нарастването ѝ с 0.05 mg/kg всяка седмица, докато се получи осезаем отговор, или настъпи намаление на броя на белите кръвни клетки на приблизително 3,000 клетки/mm<sup>3</sup>. Доза, с един прираст по-малка от последната приложена до момента доза, може да се прилагат след това на едноседмични или по-дълги интервали, с оглед на поддържане на лечението. Трябва да се наблегне на обстоятелството, че дори да бъде пресрочен седем дневния интервал на приложение, следващата доза на винбластин сулфат не трябва да бъде въведена, докато броят на белите кръвни клетки не се възвърне до ниво поне 4,000 клетки/mm<sup>3</sup>.



### 4. 3. Противопоказания

Винбластин сулфат е противопоказан при:

- Пациенти с предварително известна свръхчувствителност към лекарството
- Пациенти с левкопения
- Наличие на бактериална инфекция; инфекцията трябва да бъде поставена под контрол преди да се започне терапията
- Изразена гранулоцитопения, независимо че тя може да бъде предизвикана и да се появи в резултат на заболяването, което в момента се лекува.

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

#### Специални предупреждения

***Винбластин трябва да бъде прилаган САМО интравенозно. Инtrateкалното приложение обикновено предизвиква смърт.***

Винбластин трябва да бъде прилаган само под ръководството на лекар, който има опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарства.

Адекватни диагностични и терапевтични средства трябва да са налични и да са леснодостъпни, за да се осигури съответно ръководство на лечението и справяне с възможните усложнения.

Винбластин не трябва да се прилага на пациенти по време, когато те получават радиационна терапия през полета, които включват черния дроб.

Поради възможната поява на предозиране с неврологични последици, целият персонал, ангажиран с боравенето с химиотерапевтични лекарства, трябва да бъде добре запознат с ясните и твърди правила за правилното използване на лекарството.

Тъканно възпаление и некроза, причинени от подкожна екстравазация, може да последва инцидентно погрешно прилагане на винбластин. Инфилтрация на хидрокортизон в доза 20-25 mg за всеки пресметнат милилитър от екстравазията представлява едно ефикасно лечение. Предлага се локално инжектиране на хиалуронидаза и прилагането на умерена топлина в областта на излива, за да се разнесе лекарството и да се намали дискомфортът.

Добавяни са рутинно малки дози хепарин към инфузиите на винбластин, за да се предотвратят тромботични усложнения.

Необходимо е внимание при употребата на винбластин, когато пациентът има пресни хирургични лезии. Тъй като значителна част от инжектирания винбластин може да намери своя път в мястото на инцизията в резултат на капилярно просмукване и може да създаде една индуративна, възпалителна, локална некротична реакция, препоръчва се да се вземат мерки в избирането на времето на интравенозната инжекция с винбластин, когато съществува прясна хирургична рана или каквато и да било рана.

Докладвано е за появата на идиосинкразийна невротоксична реакция при употребата на винбластин. Разумно е да се изпреварва развитието на несъответстваща секреция на АДХ и конвулсии, когато се развият хематологични нежелани лекарствени реакции и подчертано подуване на абдомена, след приложението на обикновено нетоксична доза винбластин.

Трябва да се обръща изключително внимание за изключване на възможността от случайно попадане на винбластин в очите, което може да доведе до невъзвратимо увреждане на корнеята. В случай, че това стане, очите трябва да бъдат промити цялостно с изобилно количество вода.



### Хематологични ефекти

(Виж също Предпазни мерки).

Левкопенията е един очакван ефект на винбластин; броят на левкоцитите представлява важно указание за провеждане на терапията. Обикновено, колкото по-голяма е дозата, толкова по-изразена и по-дълготрайна ще бъде левкопенията. Ако броят на белите кръвни клетки се върне до нормата след лекарствено-индуцираната левкопения, продуциращият белите кръвни клетки механизъм не е перманентно потиснат. Обикновено броят на белите кръвни клетки напълно се връща към нормата след фактическо изчезване на белите кръвни клетки от периферната кръв.

Максималният спад в броя на белите кръвни клетки се явява 5-10 дни след приложението на последната доза от лекарствения продукт. Възстановяването на броя на белите кръвни клетки обикновено е пълно в рамките на 7-14 дни. С по-малки дози, използвани за поддържаща терапия, левкопения може да не настъпи. Макар броят на тромбоцитите да не намалява значително от провежданата терапия, наскоро увреден костен мозък вследствие на предшестващо лечение с радиация или с други онколитични лекарствени продукти, може да реагира с тромбоцитопения (по-малко от 200000 тромбоцита/ $\text{mm}^3$ ). Когато друга химиотерапия или облъчване не е било използвано предварително, тромбоцитопенията е рядко явление, дори когато винбластин може да причинява значителна левкопения. Бързото възстановяване от тромбоцитопенията (в рамките на няколко дни) е правило. Ефектът върху броя на червените кръвни клетки и хемоглобина обикновено е незначителен, когато липсва друго лечение; пациенти с малигнени заболявания, обаче, могат да имат анемия при отсъствие на всякаква терапия.

Ако се появи левкопения (по-малко от 2000 бели кръвни клетки/ $\text{mm}^3$ ) след прилагане на поредната доза от това лекарство, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за признаци на инфекция, докато се възстанови броят на белите кръвни клетки до безопасно ниво.

При пациенти с малигнена клетъчна инфилтрация на костния мозък, броят на левкоцитите и тромбоцитите понякога пада стръмно след умерени дози, което прави по-нататъшното използване на лекарството не препоръчително.

След използване на най-високата препоръчана доза, левкопенията (гранулоцитопения) може да доближи опасно ниски нива. Стоматити и неврологична токсичност, макар не чести или перманентни, могат да утежнят състоянието.

### Употреба в педиатрията

Тъй като разреждащият разтвор за винбластин съдържа бензилов алкохол, този лекарствен продукт не трябва да бъде даван на новородени и на недоносени бебета.

### Употреба в напреднала (старческа) възраст

Макар че не са предприемани съответни изследвания с винбластин в гериатричната възрастова група, левкопеничната реакция може да бъде по-изразена при пациенти в напреднала възраст, страдащи от недोхранване или кожни язви. По такъв начин, когато се появи кахексия или улцерирани кожни повърхности, трябва да се избягва употреба на винбластин.

### Специални предпазни мерки

(Виж също Специални предупреждения, Лекарствени взаимодействия)

Токсичността може да бъде засилена при наличие на чернодробна недостатъчност.

Тъй като левкопенията е главната токсична проява на винбластин, както и лекарят, така и пациентът трябва да бъдат бдителни по отношение на всякакъв вид усложняваща



състоянието инфекция. При появата на такава, трябва да се вземат съответни мерки и пациентът трябва да се подложи на активно наблюдение, докато броят на белите кръвни клетки се възвърне до безопасно ниво. Трябва редовно да се изследва кръвната картина и броят на левкоцитите трябва да бъде разглеждан като важно указание за постигане на дозата, която трябва да се прилага.

Тъй като дозоопределящата клинична токсичност е резултат от потискането на броя на белите кръвни клетки, задължително е този брой да бъде определян непосредствено преди всяко въвеждане на винбластин. След прилагането на винбластин може да се появи понижение на броя на белите кръвни клетки. Максимумът на това понижение е наблюдаван от 5 до 10 ден след прилагането на дозата. Възстановяването до нивата преди въвеждането на препарата обикновено е наблюдавано от 7-14 ден след въвеждането. Тези ефекти ще бъдат задълбочени, когато са налице предварително съществуващи увреждания на костния мозък и при по-високи от препоръчаните дози. Не е известно присъствието на този лекарствен продукт или на неговите метаболити в кръвта или в телесните тъкани да пречи на клиничните лабораторни изследвания.

При наличие на кахексия или на улцерирани области върху кожната повърхност, може да се наблюдава по-изразена левкопения като отговор към лекарството; следователно, неговата употреба трябва да се избягва при по-възрастни лица, страдащи от наличието на някое от тези състояния.

При пациенти с инфилтрация на костния мозък от малигнени клетки, броят на левкоцитите и на тромбоцитите понякога пада стръмно след средно големи дози винбластин. По-нататъшно използване на лекарството при такива пациенти не е за препоръчване.

Описани са остър задух и тежък бронхоспазъм след прилагане на винка алкалоиди. Тези реакции възникват най-често, когато винка алкалоидите се използват в комбинация с митомицин-С, и появата им може да изисква агресивно лечение, особено когато има предварително съществуваща белодробна дисфункция. Атаката може да настъпи след няколко минути или няколко часа след като винка алкалоидът е инжектиран и може да настъпи до 2 седмици след прилагане на съответната доза митомицин. Може да настъпи прогресивна диспнея, изискваща хронична терапия. Винбластин в тези случаи не трябва да се прилага повторно.

Не се препоръчва ежедневна употреба на винбластин за дълги периоди от време дори в малки количества, даже в случаите, когато получаващата се обща седмична доза става де факто подобна на препоръчаната. Забелязано е, че в случаите, когато е била използвана такава схема, терапевтичният ефектът е бил малък или не е имало допълнителен терапевтичен ефект. Стриктното придържане към препоръчаната дозова схема е много важно. Когато количества, равни на отделната еднократна седмична доза, се прилагат не 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.

Трябва да се полагат грижи да се избягва контакт с очите на такива концентрации винбластин, които се използват клинически. Ако се появи замърсяване вследствие на инцидент, може да настъпи тежка иритация (или ако лекарството попадне в окото под налягане, могат да се явят дори улцерации на корнеята). Окото трябва да се измие с вода незабавно и старателно.

Предлага се серумният натрий да се изследва периодически по време на лечебния курс с винбластин. Наличието на хипонатриемия, дължаща се на несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон, трябва да се диагностицира рано и да се въведе адекватно ограничаване на течностите, за да се предотврати появата на хипонатремични усложнения. Тъй като е намерено, че несъответстващата секреция на антидиуретичния хормон често се



свързана с високата дозировка, появата на тази нежелана лекарствена реакция трябва да ограничи подхода за по-нататъшно увеличаване на дозата. Поради възможност от парализа на гласните връзки, при появата на дрезгавост, болки в гърлото и дисфагия, е необходимо незабавно и внимателно изследване на ларингса, така че да се открие рано тази парализа на гласните връзки и да се предотврати напредването ѝ към билатерална парализа с опасност от дихателна недостатъчност. Спирането на винбластиновата терапия трябва да предизвика пълно възстановяване.

Откриването на потенциалната връзка между терапията с винбластин и ортостатичната хипотония е извънредно важно при наблюдението на по-възрастни пациенти и пациенти, получаващи хипотензивно лечение, за да се избегнат сериозни хипотензивни реакции. Тоталното предотвратяване на алоpecia не е възможно. Прилагането на турникет на скалпа или охлаждането на скалпа с лед обаче, може да помогне за намаляване на степента на алоpecia. Турникет на скалпа не трябва да се използва, когато има циркулиращи злокачествени клетки (както е при левкемия и при лимфома), или когато вече присъстват туморни импланти.

Лекарите трябва да бъдат осведомени, че пациенти, които получават едновременно блеомицин и винбластин за лечение на карцином на тестиса, са подложени на риск да развият феномена на Raynaud.

Появата на прекордиални болки по време на лечение с винбластин може да бъде признак на предстоящ инфаркт на миокарда и затова се препоръчва прекъсване на това лечение.

Клиницистите трябва да бъдат осведомени също така за фиброзата на коронарните артерии, която се развива след комбинирано лечение с винбластин, блеомицин и цисплатина.

Появата на силни болки в областта на тумора или в област, където присъствие на тумор не е очевидно, което съвпада по време с интравенозно инжектиране на винбластин, изисква премедикация с наркотични аналгетици.

Трябва да се обърне внимание на явната връзка между ранната поява на радиационен нефрит след химиотерапия с винбластин/блеомицин в комбинация с радиационна терапия; това е важно, с оглед на повишаващата се тенденция да се използва такова лечение при малигнените заболявания.

Тъй като се явява безплодие след химиотерапия по схемата MVPP и възстановяването на фертилността е малко вероятно и непредсказуемо, центровете, предприемащи химиотерапевтични програми за болестта на Hodgkin, трябва да бъдат обезпечени с оборудване за замразяване на сперма преди предприемане на лечението.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните промени в сексуалната активност и за ефектите, които това би оказало върху персоналните взаимоотношения.

#### 4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

##### *Винбластин/Блеомицин*

Феноменът на Raynaud се явява като забавена токсичност при лечебни схеми, съдържащи винбластин и блеомицин за лечението на герминативноклетъчни неоплазми.

Блеомицин може да предизвика патологични промени в малките кръвоносни съдове, докато винбластин може да промени симпатиковия тонус. Комбинацията на тези фактори може да доведе до вазоспастичен феномен при излагане на студ.

##### *Винбластин/Фенитоин*

Приложението на винбластин върху пациенти с гърчове, може да причини намаляване на нивата на фенитоина в плазмата.

Данните позволяват да се предполага, че взаимодействието е причинено от конкурентно увреждане на адсорбцията на фенитоина.



*Винбластин/Митомицин С*

Остър задух и тежък бронхоспазъм след употребата на винка алкалоиди се срещат у пациенти, които преди това, или пък успоредно, са получавали митомицин. Началото може да настъпи от минути до няколко часа след инжектирането на винка алкалоидите и може да настъпи до 2 седмици след последната доза на митомицин.

*Винбластин/Алопуринол/Колхицин/Пробенецид/Сулфинтиразон*

Винбластин може да повиши концентрацията на пикочната киселина в кръвта; може да се наложи дозова корекция на антиподагрозните лекарства, с цел да се контролира хиперурикемията и подаграта.

*Винбластин/Медикации причиняващи кръвна дискразия*

Левкопеничните и/или тромбоцитопеничните ефекти на винбластин могат да бъдат увеличени чрез едновременна или последваща терапия, ако тези медикации причиняват същите ефекти; ако е необходима дозова корекция на винбластин, тя трябва да се основава на получените при изследване кръвни показатели.

*Винбластин/Депресанти на костномозъчното кръвотворене*

Може да се появи допълнително потискане на костния мозък; може да се наложи намаление на дозата, когато два или повече костномозъчни депресанти са използвани едновременно или последователно.

*Винбластин/Ваксини, убит вирус*

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от лечението с винбластин, антителият отговор на пациента спрямо приложената ваксина може да бъде намален. Интервалът между прекъсването на медикацията, която причинява имunosупресията и възстановяването на възможността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на използваната медикация, причиняваща имunosупресията, от вида на заболяването и от други фактори; изчисленията за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.

*Винбластин/Ваксини, жив вирус*

Тъй като нормалните защитни механизми могат да бъдат потиснати от терапията с винбластин, едновременната употреба на ваксина с жив вирус може да потенцира репликацията на ваксинния вирус, може да повиши нежеланите ваксинални ефекти на вируса на ваксината и/или може да намали антителият отговор на пациента спрямо ваксината; имунизацията на тези пациенти трябва да бъде предприемана само с извънредно внимание, след грижлив преглед на хематологичния статус на пациента и само със знанието и съгласието на лекаря, провеждащ лечението с винбластин. Интервалът между прекъсването на медикациите, които причиняват имunosупресията и възстановяването на способността на пациента да отговаря на ваксината, зависи от интензитета и типа на използваната медикация, причиняваща имunosупресията, от вида на водещото заболяване и от други фактори; изчисленията за възстановяване на имунния отговор варират от 3 месеца до 1 година.

Пациенти с левкемия в ремисия не трябва да приемат ваксини с жив вирус най-малко до 3 месеца след тяхната последна химиотерапия. В допълнение, при лица, които са в близък контакт с пациента, специално при членове на семейството, имунизацията с орална полиовирусна ваксина трябва да бъде отложена.

**Терапевтични взаимодействия***Винбластин/Радиационна терапия*

След приложението на комбинирана схема, включваща облъчване на абдоминалната област и химиотерапия с винбластин и блеомицин, може да настъпи радиационен нефрит.



Много ранната поява на радиационен нефрит предполага проявата на синергичен или добавъчен токсичен ефект, дължащ се на винбластин и/или блеомицина.

#### **Диагностични пречки**

Винбластин може да причини повишаване на концентрацията на пикочната киселина в кръвта и урината.

### **4. 6. Бременност и кърмене**

#### **Употреба при бременност**

Необходимо е внимание при прилагането на всички онколитични лекарствени продукти по време бременност. Информацията за използването на винбластин през време на бременността у хора е много ограничена.

Винбластин може да причини увреждане на плода когато се прилага на бременни жени. Лабораторни животни, на които е давано винбластин в ранна бременност, страдат от резорбиране на зачатъка; преживелите фетуси показват големи деформации. Няма адекватни и добре контролирани изследвания на бременни жени. Ако това лекарство е използвано по време на бременност, или ако пациентката забременее, докато получава това лекарство, тя трябва да бъде осведомена за потенциалната опасност за плода. Жени в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с винбластин.

#### **Употреба при кърмене.**

Не е известно дали това лекарство се екскретира през майчиното мляко. Поради потенциалната възможност от развитието на сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачетата, които получават майчина кърма, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се преустанови вземането на лекарството, преценявайки и отчитайки важността на лекарството за лечението на майката.

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

Неподходящ за прилагане – влияе неблагоприятно.

### **4. 8. Нежелани лекарствени реакции.**

Преди използването на лекарствения продукт, пациентът трябва да бъде уведомен за възможността от поява на нежелани лекарствени реакции (НЛР).

Изобщо, появата на нежелани лекарствени реакции при използването на винбластин, е свързана с големината на използваната доза. С изключение на епилацията, левкопенията и неврологичните, нежеланите лекарствени реакции обикновено не продължават повече от 24 часа. Левкопенията, най-често срещаната нежелана лекарствена реакция, обикновено е дозолIMITИРАЦИЯ фактор.

По-долу са изброени в низходящ ред, според честотата на поява, прояви, които са описани като нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са както следва:

#### **Хематологични**

Левкопения (гранулоцитопения), анемия, тромбоцитопения (миелосупресия).





### **Дерматологични**

Често възниква алопеция. Има съобщение за един случай с развитие на свръхчувствителност към светлина, свързан с използването на този продукт.

### **Гастроинтестинални**

Констипация, анорексия, гадене, повръщане, абдоминални болки, илеус, поява на везикули в устата, фарингит, диария, хеморагичен ентероколит, кървене на стара пептична язва, кървене от ректума.

### **Неврологични**

Вцепененост на пръстите (парестезии), загуба на дълбоките сухожилни рефлексии, неврити на периферните нерви, депресия, главоболие, конвулсии.

### **Сърдечно-съдови**

Хипертония. Случаи на неочакван миокарден инфаркт и цереброваскуларни инсулти са наблюдавани при пациенти, подложени на комбинирана химиотерапия с винбластин, блеомицин и цисплатин. Докладвана е също така появата на феномена на Raynaud при употребата на същата комбинация.

### **Белодробни**

(Виж също Лекарствени взаимодействия).

Остър задух и тежък бронхоспазъм са наблюдавани след употребата на винка алкалоиди. Тези реакции се появяват по-често, когато винка алкалоидите се използват заедно с митомицин-С. Атака може да настъпи в рамките на минути или няколко часа след инжектирането на винка алкалоида и може да се появи до 2 седмици след дозата митомицин.

### **Разни**

Неразположение, болки в костите, слабост, болка в тъканите, обхванати от тумора, виене на свят, болки в челостите, везикуларен обрив по кожата, хипертония, феномен на Raynaud, когато пациентите са били лекувани с винбластин в комбинация с блеомицин и цисплатин за карцином на тестиса. Синдромът на несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон е наблюдаван при по-високи от препоръчаните дози.

Гаденето и повръщането обикновено могат да бъдат контролирани с относителна лекота чрез антиеметични лекарства.

Когато се развива епилация, тя често не е тотална; освен това, в някои от случаите косата пораста наново докато продължава поддържащата терапия.

Екстравазация по време на интравенозна инжекция може да доведе до целулит и флебит. Ако величината на екстравазацията е голяма, могат да се явят инфилтрати и дори некроза.

### **Други съобщавани нежелани лекарствени реакции**

#### **Болка**

По време на клинични изпитания на винбластин е станало ясно, че някои пациенти с напреднал рак, развиват тежък и повтарящ се болков синдром. Болката се появява в областта на тумора и съвпада по време с интравенозното въвеждане на лекарството. При някои пациенти болката е била толкова силна, че се налагало да се прекрати по-нататъшната терапия с винбластин.

Макар че причината за болката не е известна, съществуват данни, които карат да се предполага, че тя може да бъде със съдов произход.



Счита се, че болката възникваща в тумора при приложението на винбластин, може да бъде позитивен индикатор за чувствителност на тумора към лекарството.

Наблюдавана е често миалгия, за купирането на която е било необходимо да се прилагат наркотични лекарства.

Необичайна реакция, няколко минути до часове след инжектиране на винбластин, се е проявила като неприятно усещане субстернално в долната част на стернума, болка в епигастриума или анорексия. При един болен тези оплаквания са били толкова тежки, че са наложили да се прекъсне терапията.

#### ***Тромбоза на чернодробната вена***

Докладвано е за тромбоза на чернодробната вена след комбинирана химиотерапия, която включва винбластин. Макар че все още няма съобщения винбластин да причинява увреждане на черния дроб, той не може да бъде изключен като възможен етиологичен фактор.

#### ***Бъбречни нежелани лекарствени реакции***

Ранна поява на радиационен нефрит по време на лечение с радиация и комбинирана терапия на винбластин и блеомицин предполага, че тази комбинация може да има допълнителен токсичен ефект към радиацията.

#### ***Безплодие***

(Виж също *Предупреждения*)

Подобно на другите цитотоксични лекарства, винбластин може да предизвика безплодие и съществува непредсказуемост за възстановяване на сперматогенезата.

Използването на схемата MVPP ясно предизвиква пълно и незабавно безплодие, продължаващо поне 1 година, а шансът за възстановяване на сперматогенезата е малък.

#### ***Реакции на свръхчувствителност***

При употреба на винбластин могат да се появят реакции на кожна фотосензитивност. Те се проявяват чрез еритема, която може да бъде последвана от пост-инфламаторна хиперпигментация.

Докладвано е едно необичайно усложнение на терапията с винбластин при една жена, която получила тежък вагинит след сексуален акт със своя съпруг, който се лекувал с винбластин.

#### ***Температура***

Повишаването на температурата е достатъчно често разпространена нежелана лекарствена реакция, свързана с лечението с винбластин

***Възможно е да се наблюдава ототксичност, а също и сърдечни смущения.***

#### **4. 9. Предозиране**

Тъй като не съществува антидот за винбластин, трябва да се вземат всички възможни мерки, за да се избегне предозиране на лекарствения продукт.

Основните указания за избягване на предозирането са следните:

- Химиотерапията трябва да бъде прилагана само под ръководството на лекар, който има опит в използването на противоракови химиотерапевтични лекарства.
- Трябва да има в наличност адекватни диагностични и терапевтични средства и продукти, за да се осигури съответно ръководство на лечението и справяне с възможните усложнения.



- Целият персонал, ангажиран с боравенето с химиотерапевтични лекарства, трябва да бъде напълно осведомен за потенциалните опасности. Прилагането на тези лекарствени продукти никога не трябва да се смята за обикновена, рутинна задача.
- Таблицы с нормалните дози на химиотерапевтичните лекарства трябва да се поставят във всички сестрински стаи и пунктове, както и на местата, където се приготвят и прилагат лекарствата.
- Дозировката трябва да бъде много внимателно изчислена като mg/kg или като mg/m<sup>2</sup>, в зависимост от това как се прилага и трябва да бъде записана на табло. Таблото трябва да включва общата доза, изразена като концентрация в общия обем, който трябва да бъде приложен.

### Прояви

Нежеланите лекарствени реакции на винбластин са дозово-свързани и след предозиране те придобиват изключително изразен характер.

Тъй като главният път на екскреция може да бъде през билиарната сиситема, токсичността на този лекарствен продукт може да бъде повишена, когато има чернодробна инсуфициенция.

### Лечение

Няма антидот за винбластин. Лечението е симптоматично и поддържащо. Веднага след разкриване наличието на предозиране е необходимо да се направи щателен преглед на пациента. Трябва да бъдат предприети следните мерки:

- Концентрацията на серумните електролити и водният баланс трябва да бъдат проследявани много отблизо в течение поне на 10 дни и ако се развият признаци на несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон, трябва да се въведе ограничаване на течностите.
- Въвеждане на антиконвулсант за контрол на гърчовете.
- Ако се развие дълбока левкопения, трябва да се предполага възможно развитие на инфекция. В такива случаи може да се окаже необходимо въвеждането на наблюдение за очаквана инфекция чрез вземане на клетъчни култури, предпазна изолация и ранно лечение с антибиотици.
- Поддръжка чрез трансфузии на еритроцитна маса и тромбоцитна маса трябва да се провежда според изискванията.
- Използване на лаксативни средства, за да се предпази от илеус.

Главният ефект от големите дози винбластин ще бъде миелосупресията, която може да бъде животозастрашаваща. Няма информация за ефективността нито на диализите, нито на холестирамина за лечение на предозирането.

Ако случайно винбластин бъде погълнат през устата, може да бъдат приложен и активиран въглен във вода през устата, наред с лаксативни средства. Не е докладвано за прилагане на холестирамин в такава ситуация. Симптоми на предозиране ще се появят, когато са приложени по-големи от препоръчаните дози. Всяка доза винбластин, която предизвиква елиминиране на тромбоцитите и неутрофилите от кръвта и костния мозък и на техните прекурсори от костния мозък, трябва да се счита като животозапращаваща. Точната доза, която ще предизвика това при всички пациенти е неизвестна.

Необходимо е да се пазят проходими въздухоносните пътища на пациента и да се поддържа вентилацията и перфузията. Необходимо е да се мониторира и поддържа в рамките на приемливи граници основните жизнени параметри на пациента, газовия състав на кръвта, серумните електролити и т.н. Абсорбцията на лекарствата от гастроинтестиналния тракт може да бъде намалена чрез даване на активиран въглен, който в много от случаите е



ефективен, отколкото повръщането или стомашната промивка; да се предприема даването на въглен, вместо да се прави изпразване на стомаха, в случаите когато лекарственият продукт е погълнат през устата. Повторни дози въглен след време могат да ускорят процеса на елиминация на някои лекарства, които са били абсорбирани. Необходимо е да се вземат предпазни мерки за проходимостта на дихателните пътища, когато се прави изпразването на стомаха или прилагането на въглен.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства. Винка алкалоиди

АТС-код: L01CA 01.

Винбластин сулфат е сол на винбластин и представлява антитуморен агент, който е активен при голям брой злокачествени заболявания у човека.

Механизмите, чрез които винбластин упражнява своите антитуморни и цитотоксични ефекти, са комплексни.

По същество могат да се отбележат два главни типа на въздействие за повечето от биологичните ефекти:

- Взаимодействие с микротубулните системи, което предизвиква изчезването на микротубулите и на съдържащите микротубули структури като митотичното вретено, така че хромозомите не могат да се придвижват към ядрата на дъщерните клетки.
- Потискане на биосинтезата на нуклеиновите киселини (ДНК и РНК).

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на винбластин сулфат в гастроинтестиналния тракт е непредсказуема.

След интравенозно приложение, лекарството се елиминира бързо от кръвта и се разпределя в тъканите на тялото. Винбластин преминава лошо през хемато-енцефалната бариера и не се появява в терапевтични концентрации в ЦНС. Доказано е, че винбластин се метаболизира усилено главно в черния дроб до дезацетил-винбластин, който е по-активен, отколкото веществото, от което произлиза, отчетено на база тегло. Лекарството се екскретира бавно в урината и фекалиите през жлъчката.

Фармакокинетични изследвания при пациенти с карциноми са показали трифазен модел на елиминиране от серума след бързото му венозно инжектиране. Началният, средният и крайният полуживот са съответно 3.7 минути, 1.6 часа и 24.8 часа. Наблюдава се екстензивно обратимо тъканно свързване. Намират се ниски тъканни запаси на 48 и 72 час след инжектирането. Тъй като главният път на екскреция може да бъде през билиарната система, токсичността на това лекарство може да бъде повишена, когато има чернодробна екскреторна инсуфициенция. След инжектиране на белязан с тритий винбластин при пациенти с човешки карцином, 10% от радиоактивността е намерена във фекалиите и 14% в урината; оставащата активност не е била обяснена.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### *Мутагенност*

Тестове със *Salmonella typhimurium* и с доминантните летални изследвания у мишки не са успели да покажат мутагенност. Отбелязани са абнормалности в спермата на мишки.



Винбластин предизвиква повишено образуване на микроядра в клетките на костния мозък на мишки; тъй като винбластин инхибира образуването на митотичното вретено, това не може да се разглежда като признак на мутагенност. Допълнителни изследвания у мишки не показват намаление на фертилността у мъжките индивиди. Хромозомни транслокации, обаче, се явяват у мъжки мишки. Първото поколение мъжки потомци на тези мишки не е било носител на хетерозиготни транслокации.

При използване на ин витро тест с белодробни клетъчни култури на хамстер, са наблюдавани хромозомни промени, включително накъсване на хроматидите и размени, докато при използване на друг вид хамстерни клетки, мутацията не успява да бъде демонстрирана. Накъсвания и аберации не са наблюдавани при хромозомен анализ на костномозъчни клетки от пациенти, които са били третирани с това лекарство.

### ***Карциногенност***

Понастоящем няма данни, които да показват, че винбластин сам по себе си е карциногенен при хора. Пациенти, лекувани за болестта на Hodgkin, са развивали левкемия след радиационна терапия и прилагане на винбластин в комбинация с друга химиотерапия, включително с препарати, за които се знае, че се вмъкват в ДНК. Не е известно в каква степен винбластин може да има принос за появата на левкемията. Наличните данни при плъхове и мишки не успяват да представят ясно доказателство за карциногенеза, когато животните са били третирани с максимална доза и с половината от тази доза в течение на 6 месеца.

Тази тест-система е показвала в подобни постановки, че други изследвани чрез нея агенти са били ясно карциногенни, докато винбластин се нарежда в групата на тези лекарства, които в дадено изследване показват леко повишение или същата туморна честота като контролите, а в друго изследване показват 1.5 до двукратно повишение на броя на туморите, в сравнение с контролите.

### ***Тератогенност***

Макар че до сега не са докладвани случаи за аномалии в човешки фетус след прилагане на винбластин, изследвания с винбластин сулфат у животни карат да се предполага, че може да бъде намерен тератогенен ефект.

### ***Ефект върху фертилността и репродукцията***

Докладвано е за аспермия у мъже. Изследвания у животни показват спиране в метафазата и дегенеративни промени при герминативните клетки. При някои пациенти, лекувани с комбинация, състояща се от алкилиращи агенти, прокарбазин, преднизон и винбластин, настъпва аменорея. Нейното настъпване е свързано с общата използвана доза на тези 4 продукта. Често менструацията се възстановявала. Същата комбинация от лекарства, дадена на пациенти от мъжки пол, предизвиквала азооспермия; ако сперматогенезата се възстановявала, това не е ставало за по-малко от 2 години на неподдържана ремисия.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества**

#### **Лекарствен продукт**

VINBLASTINE SULFATE (ВИНБЛАСТИН СУЛФАТ) прах за инжекционен разтвор



| Компонент        | Функция        | Количество за<br>1 флакон | Спецификация |
|------------------|----------------|---------------------------|--------------|
| Sodium Hydroxide | корекция на pH | q.s.                      | USNF/Eur.Ph. |
| Sulfuric Acid 5% | корекция на pH | q.s.                      | USNF/Eur.Ph. |

- Отговарящ на безводен Винбластин плюс 5% над предвиденото

#### **Diluting Solution-Разтворител (Разтвор за разреждане)**

| Компонент           | Функция      | Количество за<br>1 флакон/ампула | Спецификация |
|---------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
| Benzyl Alcohol      | Консервант   | 90.0 mg                          | USNF         |
| Sodium Chloride     | Изотоничност | 90.0 mg                          | USP/Eur.Ph.  |
| Water for Injection | Разредител   | 10.0 ml                          | USP/Eur.Ph.  |

#### **6. 2. Физикохимични несъвместимости**

Не са познати.

#### **6. 3. Срок на годност**

Срокът на годност на готовия за продажба продукт, в съответната неразпечатана опаковка, е 2 години от датата на производство.

#### **6. 4. Специални условия на съхранение**

Лекарството да се съхранява в плътно запечатан контейнер, при температура 2<sup>0</sup>-8<sup>0</sup>С, предпазен от действието на светлината.

След разтварянето, инжекционният разтвор трябва да се съхранява в хладилник при температура 2<sup>0</sup>-8<sup>0</sup>С и да се използва в рамките на 30 дни.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

#### **6. 5. Данни за опаковката**

*Vinblastine Sulfate, Lyophilized Powder for Injection*  
Флакони по 10 mg.

#### *Diluting Solution*

Флакони или ампули по 10 ml

**Combination Package** съдържащ 1 флакон Vinblastine Sulfate 10 mg плюс 1 флакон или ампула Diluting solution 10 ml.

#### **6. 6. Препоръки при употреба**

*Разтваряне на винбластин, прах за инжекционен разтвор*

VINBLASTINE SULFATE powd. inj. 10 mg + solv. RENEWAL SPC 01 08 2003\_20 10 2003\_04 04 2004 correct



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

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

### **Боравене с препаратите и изхвърляне на отпадъците**

Трябва да се вземат стриктни мерки за предпазване от инхалиране на частици и излагане на кожата на действието на винбластин.

Както при всички цитотоксични лекарства, трябва да се вземат следните специални предпазни мерки за безопасно боравене с лекарството и изхвърляне на отпадъците:

1. Само обучен персонал трябва да приготвя лекарството. Бременни жени не трябва да се допускат до работа с него.
2. Приготовянето 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 адсорбираща 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 инцидентно попадане на лекарството върху кожата, да се измие обилно със сапун и топла вода; в случай на контакт с очите, незабавно да се приложи стандартната техника на промиване с обилно количество вода и/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 третирани по същия начин. Течните остатъци трябва да бъдат отмити с изобилно количество вода.

*(American Hospital Formulary Service Drug Information, 1997, p.828)*

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

#### **Marketing Authorization Holder**

TEVA ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ ЛИМИТИД  
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

5 Basel Street  
P.O. Box 3190  
Petach Tikva  
Israel 49131

#### **Производител:**

VINBLASTINE SULFATE powd. inj. 10 mg + solv. RENEWAL SPC 01 08 2003\_20 10 2003\_04 04 2004 correct



Pharmachemie BV - Teva Group  
Swensweg 5, Haarlem, P.O. Box 552  
2003 RN Haarlem, The Netherlands

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

Регистрационен номер: 9800332

**9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р. България – 05.11.1998 г.**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста – 04.04.2004 г.**

