

## **Состав**

*действующее вещество:* винкристина сульфат;

1 мл раствора для инъекций содержит 1 мг винкристина сульфата;

*вспомогательные вещества:* натрия гидроксид 0,2%, кислота серная 5%, манит (Е 421), вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* бесцветный или слегка желтоватого цвета прозрачный раствор, свободный от механических включений, за исключением пузырьков газа.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические средства. Алкалоиды барвинка и их аналоги. Код АТХ L01C A02.

## **Фармакодинамика**

Винкристина сульфат - это соль винкристина, алкалоида, полученного из барвинкового растения *Vinca rosea* Linn.

Антибластомное и цитотоксическое действие винкристина связано с нарушением образования микротрубочек и митотического веретена, а также нарушением синтеза ДНК и РНК в клетках.

## **Фармакокинетика**

После инъекции винкрестин быстро выводится из сыворотки крови. В пределах 15-30 мин более 90% лекарственного средства распределяется из сыворотки в ткани и другие компоненты крови. Объем распределения составляет  $8,4 \pm 3,2$  л/кг в условиях фазы плато.

Через 20 мин после введения более 50% винкристина связывается с компонентами крови, особенно с тромбоцитами, которые содержат высокие концентрации тубулина.

Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

## *Метаболизм*

Винкристин в значительной степени метаболизируется в печени, вероятно, системой микросомального фермента цитохром P450, в том числе CYP3A.

## *Экскреция*

Кинетика препарата после струйного введения трехфазная. Период полувыведения в первой и второй фазах составляет соответственно 5 мин и 2,3 часа; продолжительность периода полувыведения в терминальной фазе испытывает значительных колебаний (от 19 до 155 часов), составляя в среднем 85 часов. Клиренс из плазмы крови является медленным и, таким образом, необходимый интервал как минимум 1 неделю между периодами лечения, чтобы избежать кумулятивной токсичности.

Печень является главным органом экскреции. Выводится преимущественно с калом (примерно 80%), меньшая часть - с мочой (10-20%).

## *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм изменен таким образом, что экскреция винкристина, вероятно, уменьшается и повышается риск токсичности. При необходимости следует проводить коррекцию дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

## *Дети*

У детей наблюдается более выраженная меж- и внутрениндивидуальная вариация фармакокинетических параметров, таких как клиренс, объем распределения и элиминационный период полувыведения. Клиренс у детей в целом больше, чем у взрослых или младенцев, но точно не установлено, что клиренс винкристина уменьшается с возрастом.

## **Показания**

Острые лейкозы, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома (все гистологические подтипы и клинические стадии), ретикулосаркома, лимфосаркома, эмбриональная рабдомиосаркома, нейро-эктодермальные опухоли (такие как медуллобластомой и нейробластома), опухоль Вильмса, саркома Юинга, саркомы костей, рак молочной железы, мелкоклеточный рак

легких, множественная миелома, ретинобластома, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура при резистентности к спленэктомии и краткосрочному лечению адреностероидами.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к винкрестин сульфату или к одному из вспомогательных веществ, демиелинизирующих форму синдрома Шарко-Мари, острые нарушения функции печени, миелосупрессию (подавление костного мозга), неврологические заболевания, запоры и непроходимость кишечника (особенно у детей), лучевая терапия на область печени, нейромышечные расстройства, бактериальные и вирусные инфекции. Винкрестин нельзя вводить во время или непосредственно после введения вакцин, содержащих живые вирусы

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Взаимодействия, общие для всех цитотоксических средств*

Вследствие увеличения риска тромботических явлений при опухолевых заболеваниях часто применяется лечение антикоагулянтами. Высокая межиндивидуальная изменчивость способности к коагуляции в ходе заболевания, совместимости с пероральными антикоагулянтами и противораковой химиотерапией требуют (если решено лечить пациента пероральными антикоагулянтами) повышенной частоты контроля INR (Международное нормализованное отношение).

### *Ингибиторы изоферментов цитохрома P450 и P-гликопротеина*

Алкалоиды барвинка метаболизируются изоферментом цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и являются субстратами для P-гликопротеинов. Таким образом, повышение концентрации винкрестина в плазме крови может происходить, если сопутствующее вводить CYP3A4 и ингибиторы P-гликопротеина, такие как ритонавир, нелфинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, циклоспорин, нифедипин и нефазодон. Одновременное назначение итраконазола и винкрестина сопровождается преждевременными и/или выраженными нейромышечными побочными эффектами, вероятно, связанными с ингибированием метаболизма винкрестина.

### *Фенитоин и фосфенитоин*

Сообщалось, что сопутствующее введение фенитоина и комбинаций антинеопластической химиотерапии, содержащие, среди других препаратов, винкристин, уменьшает уровни фенитоина в крови и повышает проконвульсантное влияние. Применение данной комбинации не рекомендуется. Если ее нельзя избежать, следует произвести корректировку дозы на базе определения уровней в крови.

### *Фенитоин*

Винкристин можно применять с осторожностью с фенитоином (снижается уровень фенитоина в плазме крови и увеличивается вероятность возникновения судорог).

### *Другие цитостатические средства*

Фармакодинамические взаимодействия могут происходить с другими цитостатиками: потенцирование терапевтического и токсического воздействия. Одновременное применение винкристина и других лекарственных средств, угнетающих костный мозг, таких как доксорубицин (особенно в сочетании с преднизоном) может усиливать угнетающее влияние на костный мозг.

### *Аспарагиназа/изониазид и другие нейротоксические лекарственные средства*

Пациентам, получающим винкристин, следует принимать во внимание возможность тяжелой и пролонгированной периферической нейропатии при введении нейротоксических лекарственных средств (таких как изониазид, L-аспарагиназа и циклоспорин А). При использовании винкристина сульфата в комбинации с L-аспарагиназой рекомендуется введение винкристина за 12-24 часа до применения фермента, что необходимо для снижения токсичности, поскольку прием L-аспарагиназы скорее может снизить печеночный клиренс винкристина. Таким пациентам лекарственные средства с известным нейротоксичным эффектом необходимо вводить с осторожностью в условиях непрерывного мониторинга неврологической функции.

### *Вакцины/убитый вирус*

Поскольку нормальная иммунная система может быть подавлена в результате лечения винкристином, образование организмом антител как реакция на вакцину может уменьшаться. Интервал времени между прекращением введения лекарственных средств, вызывающих угнетение иммунной системы, и

восстановлением способности организма реагировать на вакцины зависит от интенсивности и типа иммуносупрессивного действия лекарственных средств, базового заболевания и других факторов; оценки варьируют от 3 месяцев до 1 года.

### *Вакцины/живой вирус*

Поскольку нормальная иммунная система может быть подавлена в результате лечения винкристином, сопутствующее введение вакцины на базе живого вируса может увеличивать репликацию и побочные действия вакцины на базе вируса и/или образование антител организмом как реакция на вакцину может быть уменьшено; таких пациентов следует иммунизировать с большой осторожностью только после тщательной оценки гематологического статуса пациентов и только после одобрения лечащего врача. Интервал времени между прекращением применения лекарственных средств, вызывающих иммуносупрессию, и восстановлением способности организма реагировать на вакцины зависит от интенсивности и типа иммуносупрессивного действия лекарственных средств, базового заболевания и других факторов; оценки варьируют от 3 месяцев до 1 года. Пациентам с лейкемией в стадии ремиссии нельзя применять вакцины на базе живого вируса как минимум 3 месяца после применения химиотерапии.

### *Дигоксин*

Абсорбция дигоксина может быть уменьшена у пациентов, получающих химиотерапию. Таким образом, у некоторых пациентов терапевтическое воздействие дигоксина может быть уменьшено. Следует соблюдать осторожность при введении таких комбинаций и учитывать возможность возникновения необходимости в коррекции дозы дигоксина.

### *Митомицин С*

Винкристин можно применять с осторожностью с митомицином С (могут возникать острая одышка, бронхоспазм). После приема алкалоидов барвинка отмечались случаи острой дыхательной недостаточности и тяжелой бронхоспазма. Эти реакции требуют активного лечения, особенно если уже есть легочная дисфункция. Эта реакция может начаться как через несколько минут после инъекции алкалоида барвинка, так и через несколько часов, а также в течение 2-х недель после введения дозы митомицина. Может появиться прогрессирующая одышка, требующая постоянного лечения. В этом случае винкристин не следует больше назначать.

### *Лучевая терапия*

Лучевая терапия может усиливать периферическую нейротоксичность винкристина. При назначении химиотерапии совместно с лучевой терапией в зонах, охватывающих печень, введение винкристина следует отложить до окончания курса лучевой терапии.

### *Циклоспорин, такролимус*

Может возникать чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

### *Аллопуринол, пиридоксин, изониазид*

Может увеличиваться частота возникновения признаков угнетения функции костного мозга, вызванных приемом цитотоксических лекарственных средств. Механизм данного усиления действия препарата не был полностью классифицированы.

### *Метотрексат*

Винкристина сульфат увеличивает клеточный захват метотрексата опухолевыми клетками.

Это следует учитывать при проведении терапии с использованием высоких доз метотрексата.

### *Другие средства*

В ходе сопутствующего введения винкристина и колониестимулирующий фактор (G-CSF, GM-CSF) чаще сообщалось о атипичных нейропатиях с ощущением покалывания или жжения в дистальных отделах конечностей.

У пациентов с опухолью Вильмса тяжелая токсичность для печени была зарегистрирована при применении комбинации винкристина и дактиномицин.

В сочетании с блеомицин винкрестин может вызывать синдром Рейно в дозозависимой форме.

## **Особенности применения**

Лечение препаратом может осуществлять только опытный специалист по химиотерапии в условиях специализированного стационара. Винкристин-Тева вводить только внутривенно; интратекальное введение категорически противопоказано (может привести к летальному исходу).

После случайного интратекального введения необходимо безотлагательное нейрохирургическое вмешательство для предупреждения восходящего паралича, приводит к летальному исходу. При ошибочном введении винкристина интратекально необходимо немедленно после инъекции начать следующее лечение:

1. Удаление через поясничный доступ настолько большого количества цереброспинальной жидкости, насколько позволяют соображения безопасности.
2. Установление эпидурального катетера в субарахноидальном пространстве через межпозвоночное пространство, выше участок начальной поясничной пункции, и ирригация цереброспинальной жидкости раствором Рингера с лактатом. По возможности к каждому 1 л раствора Рингера с лактатом следует добавлять 25 мл свежезамороженной плазмы.
3. Установление интравентрикулярного дренажа или катетера нейрохирургом и продолжение ирригации цереброспинальной жидкости с удалением жидкости через поясничный доступ, соединенный с замкнутой системой дренажа. Раствор Рингера с лактатом следует вводить непрерывной инфузией со скоростью 150 мл/ч, или со скоростью 75 мл/ч, если добавлена свежезамороженная плазма, как описано выше.

Скорость инфузии следует регулировать таким образом, чтобы поддерживать уровень белка в цереброспинальной жидкости - 150 мг/дл.

*Следующие мероприятия также применять дополнительно, но они могут быть несущественными:*

Фолиниевую кислоту вводить внутривенно струйно 100 мг, а затем осуществлять инфузию со скоростью 25 мг/ч в течение 24 часов, после чего вводить струйно 25 мг каждые 6 часов в течение 1 недели. Внутривенно вводить 10 г глутаминовой кислоты в течение 24 часов, с последующим введением 500 мг 3 раза в сутки ежедневно перорально в течение 1 месяца. Пиридоксин вводить в дозе 50 мг каждые 8 часов внутривенной инфузии в течение 30 минут.

При экстравазации может развиваться некроз мягких тканей для его предупреждения рекомендуется обкалывание зоны экстравазата гиалуронидазой или гидрокортизоном в дозе 20-25 мг, назначать согревающие компрессы на пораженный участок. Винкристин-Тева с осторожностью назначать в ранний послеоперационный период, поскольку значительная часть внутривенно введенного препарата может поступать в послеоперационную рану, вызывая отек, воспаление и локальный некроз тканей.

В случае попадания препарата в глаза необходимо промыть их большим количеством воды или изотонического раствора.

В случае случайного попадания на кожу промыть их большим количеством воды, мягким мылом и тщательно споласкивать.

Особое внимание следует обратить на пациентов с неврологическими расстройствами или нарушениями функции печени. Внимательное наблюдение за состоянием пациента необходимо при комбинированном применении винкристина и нейротоксических лекарственных средств.

При печеночной дисфункции может повышаться концентрация в кровообращения и период полувыведения винкристина из плазмы крови, с усилением побочных эффектов.

Нейротоксическое влияние винкристина сульфата может быть аддитивным с другими нейротоксичными средствами или может быть усилен облучением спинного мозга и неврологическим заболеванием. Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к нейротоксическому воздействию винкристина сульфата. При появлении нейротоксических признаков курс терапии необходимо прервать.

У пациентов, получавших химиотерапию винкристином в комбинации с противораковыми лекарственными средствами с известной активностью, развивались вторичные новообразования. Роль винкристина в данном явлении не



определена.

Рекомендуемые профилактические меры для предотвращения запорам, такие как коррекция рациона и применение слабительных средств (в частности лактулозы) или клизм. Запор может выражаться в виде закупорки верхних отделов толстой кишки и при обследовании прямой кишки может оказаться пустой. Наличие абдоминальных колик, несмотря на то, что кишка пуста, может ввести врача в заблуждение. Рентгеновский снимок органов брюшной полости поможет прояснить это состояние.

Винкристин следует вводить с осторожностью пациентам с ишемическими расстройствами сердца.

Поскольку может возникать лейкопения, как врач, так и пациент должны быть бдительными относительно возникновения инфекции. Если возникает лейкопения, следует принять соответствующие меры, среди которых тщательное рассмотрение времени введения следующей дозы винкристина сульфата. Перед каждым введением Винкристина-Тева необходимо проводить исследования состава периферической крови. В случаях, если количество лейкоцитов станет меньше 3000 в 1 мм<sup>3</sup>, терапию необходимо прекратить и профилактически назначить антибиотики.

В связи с повышенным риском развития лейкопении и тромбоцитопении более тщательное наблюдение необходимо для больных, у которых предыдущая терапия или сама болезнь вызвала угнетение функции костного мозга.

Во время лечения больным необходимо регулярно проводить исследования глазного дна и зрительных полей; при наименьшем подозрении на повреждение зрительного нерва лечение следует прекратить.

Любые жалобы на боль в глазах или снижение остроты зрения требуют тщательного офтальмологического обследования.

Степень алопеции при химиотерапии можно уменьшить, применяя локальную гипотермию волосистой части головы или наложение турникета (сожмите шлема). Повязку на волосистую часть головы не накладывать при лейкозах и лимфомах, а также при наличии на волосистой части головы метастазов и инфильтратов.

Одышка и бронхоспазм чаще всего возникают при сочетании препарата с митомицином-С и могут требовать интенсивного лечения, особенно при наличии исходной дыхательной недостаточности. Эти реакции могут возникать через несколько минут или часов после введения Винкристина-Тева и в течение двух недель после введения митомицина. Прогрессирующая одышка требует прекращения терапии Винкристин-Тева.

В ходе индукции ремиссии при лечении острого лейкоза может повыситься уровень мочевой кислоты в крови этот показатель необходимо контролировать в течение первых 3-4-х недель лечения и принимать соответствующие меры для предупреждения развития нейропатии, обусловленной мочекислым диатезом. Лабораторные исследования повторять до нормализации показателя. В случае необходимости следует применять аллопуринол.

Во время лечения Винкристин-Тева следует периодически определять концентрацию ионов натрия в сыворотке крови. Гипонатриемия развивается вследствие нарушения секреции АДГ и должна корректироваться введением 0,9% раствора натрия хлорида. Во время лечения Винкристин-Тева необходимо проводить систематический ЭКГ-контроль. В процессе лечения детей со злокачественными опухолями нужен мониторинг их интеллектуальной, эмоциональной, языковой сферы и деятельности центральной нервной системы.

Необходимо использовать противозачаточные меры пациентам как мужского, так и женского пола во время лечения и в течение 6 месяцев после прекращения лечения.

Лечение винкристином может привести к необратимому бесплодию. Оборачиваемость этих эффектов зависит от возраста пациента и дозы. Как правило, азооспермия наблюдается у мужчин, получавших химиотерапию, включавшую винкристин в сочетании с преднизоном и циклофосфамидом или мехлоретамином и прокарбазином. Реже аменорея наблюдается у женщин, получавших химиотерапию, включавшую винкристин.

Пациентам следует проконсультироваться о будущих перспективах рождаемости. Пациенты мужского пола должны быть проинформированы по поводу сохранения спермы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Отсутствуют данные о влиянии данного препарата на способность управлять автотранспортом или работе с механизмами. Однако следует учитывать возможность развития побочных (неврологических) реакций при применении Винкристина-Тева, которые изменяют скорость психомоторных реакций.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Препарат не применять в период беременности и кормления грудью. Необходимо использовать противозачаточные меры пациентам как мужского, так и женского пола во время лечения и в течение 6 месяцев после прекращения лечения.

Если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть проинформирована о рисках для будущего ребенка и находиться под наблюдением.

### **Способ применения и дозы**

Винкристин-Тева можно вводить только внутривенно, при введении другим способом может быть летальный исход.

Дозу винкристина сульфата следует высчитывать и вводить крайне осторожно, поскольку передозировка может привести к тяжелым и даже летальным исходам.

При применении в качестве монотерапии препарат вводят с интервалом в 1 неделю. При применении в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами частота введения зависит от протокола.

Взрослым обычно назначают из расчета 1,4 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, максимальная

доза - 2 мг/м<sup>2</sup>. Для поддерживающей терапии препарат можно вводить еженедельно в дозе 0,005-0,01 мг/кг. Продолжительность курса лечения - 4-6 недель. Курсовая доза не должна превышать 10-12 мг/м<sup>2</sup>.

Детям назначают из расчета 1,5-2 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю. Дозу для детей рассчитывают с учетом массы тела: для детей с массой 10 кг и меньше начальная доза должна составлять 0,05 мг/кг 1 раз в неделю.

*Пациенты пожилого возраста.*

Нет необходимости в коррекции дозы.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Для пациентов с поражением печени или с уровнем прямого билирубина в сыворотке крови выше 3 мг/100 мл рекомендуется снизить дозу винкристина сульфата на 50%. Поскольку винкристин метаболизируется в печени путем желчного экскреции, для пациентов с обструктивной желтухой или иным поражением печени рекомендуется снижать дозу препарата.

Не следует применять винкристин при наличии тяжелой нейротоксичности (особенно пареза). Если после отмены препарата жалобы уменьшаются, лечение можно возобновить с введением 50% дозы.

*Способ введения*

Винкристина сульфат следует применять только под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения цитотоксическими препаратами.

Инtrateкальное введение винкристина приводит к фатальной нейротоксичности.

Винкристина сульфат может быть введен внутривенно путем инфузии или болюсной инъекции в течение как минимум 1 минуты через катетер для инфузий, под наблюдением врача. Следует соблюдать осторожность во избежание инфильтрации подкожных тканей. Экстравазация в ходе введения винкристина сульфата может вызвать значительное раздражение. Для предупреждения раздражения сосудов после введения винкристина сульфата вену следует тщательно промыть.

*Не следует превышать рекомендуемую терапевтическую дозу.* В общем индивидуальные дозы не должны превышать 2 мг и подсчет лейкоцитов необходимо осуществлять до и после введения каждой дозы.

**Дети**

Препарат назначают детям по показаниям.

## **Передозировка**

Передозировка винкристина приводит к усилению побочных реакций. В возрасте до 13 лет десятикратное превышение дозы может привести к летальному исходу. Передозировка с тяжелым общим состоянием больных может отмечаться при введении детям в возрасте до 13 лет в дозе 3-4 мг/м<sup>2</sup>, взрослым - однократно 3 мг/м<sup>2</sup> и более. Специфического антидота нет. Проводить симптоматическое и поддерживающее лечение под контролем показателей водно-солевого баланса, ЭКГ, состава периферической крови. При развитии генерализованных судорожных припадков применять противосудорожные препараты. Для предупреждения кишечной непроходимости применять клизмы. При необходимости проводить гемотрансфузии, переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы. Внутривенно вводить кальция фолинат в дозе 100 мг каждые 3 часа в течение 24 часов, а затем через каждые 6 часов в течение не менее 48 часов. Гемодиализ неэффективен.

## **Побочные реакции**

Самые распространенные токсические эффекты винкристина связаны с центральной нервной системой. В общем побочные эффекты обратимы и дозозависимы. Дети обычно лучше переносят винкристин, чем взрослые. Наиболее распространенными побочными эффектами являются нейротоксичность и алопеция наиболее серьезные побочные реакции связаны с нарушением нейромышечного аппарата. У больных пожилого возраста является повышенная склонность к нейротоксичности.

После применения еженедельных разовых доз винкристина могут появиться такие кратковременные побочные реакции как лейкопения, невротические боли и запор (но это обычно длится не более 7 дней). После уменьшения дозы тяжесть этих реакций может уменьшиться или они исчезнут вовсе. Тяжесть таких реакций усиливается, если необходима общая доза вводится частями. Поэтому не рекомендуется применять винкристин в небольших количествах в течение длительного времени. Другие побочные реакции, такие как алопеция, потеря чувствительности, парестезии, трудности при ходьбе, походка с шарканьем, потеря глубоких сухожильных рефлексов и мышечная дистрофия, оказываются в течение всего курса лечения. По мере продолжения лечения общая сенсомоторная дисфункция может прогрессировать до более тяжелого состояния, у некоторых больных отдельные нейромышечные расстройства могут

продолжаться в течение длительного времени. Волосы могут начинать отрастать еще до окончания поддерживающей терапии.

*Новообразования, злокачественные, доброкачественные и неопределенной этиологии (включая кисты и полипы):* вторичные злокачественные новообразования у пациентов, получавших винкристин в сочетании с другими цитотоксическими препаратами с доказанной канцерогенностью.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* обратный тромбоцитоз, тяжелое угнетение функции костного мозга, анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* острое затруднение дыхания и бронхоспазм, которые могут быть тяжелыми и угрожать жизни. Такие симптомы наблюдались после введения алкалоидов барвинка (таких как винкристин), особенно при одновременном применении митомицина. Реакция может возникать через несколько минут или часов после введения алкалоида барвинка или в течение 2 недель после введения митомицина; аллергические реакции, включая анафилаксии, сыпь и ангионевротический отек наблюдались у пациентов, получавших винкристин как часть многокомпонентной схемы химиотерапии.

*Со стороны нервной системы:* неврологическая токсичность серьезной побочной реакцией на применение винкристина. Неврологическая токсичность зависит от дозы и возраста пациента. В результате нейротоксичности также могут возникать запоры и кишечная непроходимость (см. «Со стороны желудочно-кишечного тракта»). Также возможно развитие таких побочных реакций как невралгия и миалгия (в т.ч. невралгия тройничного нерва и тестикулярный болевой синдром, боль в гортани, слюнных железах, костях, спине, конечностях), кома, обвисшая ступня, дизурия, периферическая нейропатия (смешанная сенсорно -моторна), сенсорные нарушения, парестезии, потеря глубоких сухожильных рефлексов, нарушение походки, шествие по шарканье, мышечная слабость, атаксия, паралич, поражение черепно-мозговых нервов (парез/паралич), слабость мышц гортани, хриплость и парез голосовых связок (в т.ч. потенциально опасный для жизни двусторонний парез голосовых связок), птоз, невропатия зрительного нерва, экстраокулярных нейропатия, преходящая слепота, диплопия и атрофия зрительного нерва, судороги с

гипертензией, лейкоэнцефалопатия, токсическое воздействие на центральную нервную систему, может проявляться депрессией, возбуждением, бессонницей, спутанностью сознания, психозами и галлюцинациями.

*Со стороны органов слуха:* лечение алкалоидами барвинка часто является причиной появления вестибулярных и слуховых осложнений со стороны 8-мой пары черепно-мозговых нервов. Проявления включают частичную или тотальную глухоту - постоянное или периодически возникает; проблемы с чувством равновесия, включая головокружение, нистагм и вертиго. Следует соблюдать осторожность при применении винкристина сульфата в комбинации с другими ототоксическими препаратами, например онколитикамы, содержащих платину.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* стенокардия и инфаркт миокарда (у больных, получавших комбинированную химиотерапию, включавшую винкристин и которым ранее применяли облучения средостения), артериальная гипертензия и гипотензия.

*Дыхательные торакальные и медиастинальные нарушения:* сообщалось о тяжелом бронхоспазм и одышку при введении алкалоидов барвинка, иногда в сочетании с митомицином С.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, стоматит, запоры, боль в животе, снижение аппетита, потеря массы тела, анорексия, диарея, паралитический илеус (особенно у детей), воспаление слизистой оболочки рта, кишечный некроз и/или перфорации, панкреатит. Может возникнуть функциональная кишечная непроходимость, особенно у маленьких детей. Симптомы кишечной непроходимости проходят самостоятельно после временного прекращения приема винкристина и симптоматического лечения. Гепатобилиарной системы: тромбоз вен печени (особенно у детей).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция (обратимая после отмены винкристина), высыпания.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* у пациентов пожилого возраста в первые дни после введения винкристина следует прекратить применение препаратов, вызывающих задержку мочи. Полиурия, дизурия и задержка мочи как результат атонии мочевого пузыря, гиперурикемия, мочекислая нефропатия, СНСАГ синдром (синдром ненадлежащего секрети АДГ), недержание мочи. Синдром может быть связан с нейротоксичностью лекарственного средства, возможно, за счет прямого влияния на гипоталамус. У таких пациентов возникает гипонатриемия, в сочетании с экскрецией натрия с мочой, без признаков нарушений со стороны почек и надпочечников, гипотензия, обезвоживание, азотемия или отеки. При ограничении употребления жидкости гипонатриемия и потеря натрия через почки могут быть уменьшены.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* необратимая бесплодие после химиотерапевтического лечения с применением винкристина более распространена у мужчин, чем у женщин. Азооспермия наблюдалась у мужчин, получавших схемы комбинированной химиотерапии, состоящие из винкристина и преднизона с циклофосфамидом или мехлоретамином и прокарбазином, аменорея.

*Общие нарушения и состояния в месте введения:* раздражение в месте инъекции, лихорадка, флебит, боль, целлюлит, некроз, головная боль. Эти симптомы могут возникать после раздражения стенки сосуда или в случае экстравазации при вводе.

### **Срок годности**

До открытия флакона 2 года.

После разведения. Продемонстрирована химическая и физическая стабильность готового раствора для инъекций или инфузий в течение 48 часов при температуре 2-8 0С или 24 часов при 15-25 0С при разведении 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы для инфузий.

С микробиологической точки зрения раствор следует вводить немедленно. Если раствор не вводится немедленно, ответственность за продолжительность и условия хранения готового к применению раствора несет пользователь, и по правилам раствор необходимо хранить не более 24 часов при температуре 2-8 0С, если только разведения раствора не происходит под контролем строго асептических условиях.



## **Условия хранения**

Хранить в холодильнике при температуре 2-8 ° С в оригинальной упаковке для защиты от света и недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 2 мл во флаконе, флакон покрыт защитным покрытием TevaGuard, по 1 флакону в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Фармахеми Б.В.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Ул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нидерланды.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).