

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ВІНКРИСТИН-ТЕВА**

**(VINCRISTINE-TEVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* вінкристину сульфат;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 1 мг вінкристину сульфату;

*допоміжні речовини:* натрію гідроксид 0,2 %, кислота сірчана 5 %, маніт (Е 421), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** безбарвний або злегка жовтуватого кольору прозорий розчин, вільний від механічних включень, за винятком пухирців газу.

-

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкалоїди барвінку та їх аналоги.  
Код АТХ L01C A02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Вінкристину сульфат – це сіль вінкристину, алкалоїду, одержаного з барвінкової рослини *Vinca rosea* Linn.

Антибластомна та цитотоксична дія вінкристину пов'язана з порушенням утворення мікротрубочок та мітотичного веретена, а також порушенням синтезу ДНК та РНК у клітинах.

*Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенної ін'єкції вінкристин швидко виводиться з сироватки крові. У межах 15-30 хв понад 90 % лікарського засобу розподіляється із сироватки в тканини та інші компоненти крові. Об'єм розподілу становить  $8,4 \pm 3,2$  л/кг в умовах фази плато.

Через 20 хв після внутрішньовенного введення понад 50 % вінкристину зв'язується з компонентами крові, особливо з тромбоцитами, які містять високі концентрації тубуліну.

Препарат погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

## *Метаболізм*

Вінкристин значною мірою метаболізується у печінці, ймовірно, системою мікросомального ферменту цитохром Р450, у тому числі СYP3A.

## *Екскреція*

Кінетика препарату після струминного внутрішньовенного введення трифазна. Період напіввиведення у першій та другій фазах становить відповідно 5 хв та 2,3 години; тривалість періоду напіввиведення у термінальній фазі зазнає значних коливань (від 19 до 155 годин), становлячи в середньому 85 годин. Кліренс з плазми крові є повільним і, таким чином, необхідний інтервал як мінімум 1 тиждень між періодами лікування, щоб уникнути кумулятивної токсичності.

Печінка є найголовнішим органом екскреції. Препарат виводиться переважно з калом (приблизно 80 %), менша частина – з сечею (10-20 %).

## *Пацієнти з порушенням функції печінки*

У пацієнтів з порушенням функції печінки метаболізм змінений таким чином, що екскреція вінкристину, ймовірно, зменшується та підвищується ризик токсичності. При необхідності слід здійснювати корекцію дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

## *Діти*

У дітей спостерігається більш виражена між- і внутрішньоіндивідуальна варіація фармакокінетичних параметрів, таких як кліренс, об'єм розподілу та елімінаційний період напіввиведення. Плазмовий кліренс у дітей загалом більший, ніж у дорослих або немовлят, але точно не встановлено, що кліренс вінкристину зменшується з віком.

-

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Гострі лейкози, лімфогранулематоз, неходжкінські лімфоми (всі гістологічні підтипи і клінічні стадії), ретикулосаркома, лімфосаркома, ембріональна рабдоміосаркома, нейро-ектодермальні пухлини (такі як медулобластома і нейробластома), пухлина Вільмса, саркома Юїнга, саркоми кісток, рак молочної залози, дрібноклітинний рак легенів, множинна міелома, ретинобластома, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура при резистентності до спленектомії і короткострокового лікування адренокортикостероїдами.

-

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до вінкристину сульфату або до однієї з допоміжних речовин, демієлінізуюча форма синдрому Шарко-Марі, гострі порушення функції печінки, мієлосупресія

(пригнічення кісткового мозку), неврологічні захворювання, запори та непрохідність кишечника (особливо у дітей), променева терапія на ділянку печінки, нейром'язові розлади, бактеріальні та вірусні інфекції. Вінкристин не можна вводити під час або безпосередньо після введення вакцин, що містять живі віруси.

### **Особливі заходи безпеки.**

Медичний персонал при роботі з препаратом має користуватися захисним одягом (рукавички, окуляри, халат, маска). Вагітних жінок до роботи з препаратом не допускати.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Взаємодії, спільні для всіх цитотоксичних засобів*

Унаслідок збільшення ризику тромботичних явищ у разі пухлинних захворювань часто застосовується лікування антикоагулянтами. Висока міжіндивідуальна мінливість здатності до коагуляції у ході захворювання, можливість взаємодії між пероральними антикоагулянтами і протираковою хіміотерапією вимагають (якщо вирішено лікувати пацієнта пероральними антикоагулянтами) підвищеної частоти контролю INR (Міжнародне нормалізоване співвідношення).

#### *Інгібітори ізоферментів цитохрому P450 і P-глікопротеїну*

Алкалоїди барвінку метаболізуються ізоферментом цитохром P450 3A4 (CYP3A4) і є субстратами для P-глікопротеїнів. Таким чином, підвищення концентрації вінкристину у плазмі крові може відбуватися, якщо супутньо вводити CYP3A4 та інгібітори P-глікопротеїну, такі як ритонавір, нельфінавір, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, циклоспорин, ніфедипін і нефазодон. Супутнє введення інтраконазолу та вінкристину супроводжується передчасними та/або вираженими нейром'язовими побічними ефектами, імовірно, пов'язаними з інгібуванням метаболізму вінкристину.

#### *Фенітоїн і фосфенітоїн*

Повідомлялося, що супутнє введення фенітоїну і комбінацій антинеопластичної хіміотерапії, які містять, серед інших препаратів, вінкристин, зменшує рівні фенітоїну у крові і підвищує проконвульсантний вплив. Застосування даної комбінації не рекомендоване. Якщо її не можна уникнути, слід здійснити корекцію дози на базі визначення рівнів у крові.

#### *Фенітоїн*

Вінкристин можна застосовувати з обережністю з фенітоїном (знижується рівень фенітоїну у плазмі крові і збільшується можливість появи судом).

#### *Інші цитостатичні засоби*

Фармакодинамічні взаємодії можуть відбуватися з іншими цитостатичними засобами: потенціювання терапевтичного і токсичного впливу. Супутнє застосування вінкристину та

інших лікарських засобів, що пригнічують кістковий мозок, таких як доксорубіцин (особливо у комбінації з преднізоном) може потенціювати пригнічуючий вплив на кістковий мозок.

#### *Аспарагіназа/ізоніазид та інші нейротоксичні лікарські засоби*

Пацієнтам, які одержують вінкристин, слід приймати до уваги можливість тяжкої і пролонгованої периферичної нейропатії при введенні нейротоксичних лікарських засобів (таких як ізоніазид, L-аспарагіназа і циклоспорин А). При використанні вінкристину сульфату у комбінації з L-аспарагіназою рекомендується введення вінкристину за 12-24 години до застосування ферменту, що необхідно для зниження токсичності, оскільки прийом L-аспарагінази швидше може знизити печінковий кліренс вінкристину. Таким пацієнтам лікарські засоби з відомим нейротоксичним ефектом необхідно вводити з обережністю в умовах безперервного моніторингу неврологічної функції.

#### *Вакцини/вбитий вірус*

Оскільки нормальна імунна система може бути пригнічена внаслідок лікування вінкристином, утворення організмом антитіл як реакція на вакцину може зменшуватися. Інтервал часу між припиненням введення лікарських засобів, які спричиняють пригнічення імунної системи, і відновленням здатності організму реагувати на вакцини залежить від інтенсивності і типу імуносупресивної дії лікарських засобів, базового захворювання та інших факторів; оцінки варіюють від 3 місяців до 1 року.

#### *Вакцини/живий вірус*

Оскільки нормальна імунна система може бути пригнічена внаслідок лікування вінкристином, супутнє введення вакцини на базі живого вірусу може збільшувати реплікацію і побічні дії вакцини на базі вірусу та/або утворення антитіл організмом як реакція на вакцину може бути зменшене; таких пацієнтів слід імунізувати з великою обережністю тільки після ретельної оцінки гематологічного статусу пацієнтів і тільки після схвалення лікуючого лікаря. Інтервал часу між припиненням застосування лікарських засобів, які спричиняють імуносупресію, і відновленням здатності організму реагувати на вакцини залежить від інтенсивності і типу імуносупресивної дії лікарських засобів, базового захворювання та інших факторів; оцінки варіюють від 3 місяців до 1 року. Пацієнтам з лейкемією у стадії ремісії не можна застосовувати вакцини на базі живого вірусу як мінімум 3 місяці після застосування хіміотерапії.

#### *Дигоксин*

Абсорбція дигоксину може бути зменшена у пацієнтів, які одержують хіміотерапію. Таким чином, у деяких пацієнтів терапевтичний вплив дигоксину може бути зменшений. Слід дотримуватися обережності при введенні таких комбінацій та зважати на можливість виникнення необхідності у корекції дози дигоксину.

#### *Мітоміцин С*

Вінкристин можна застосовувати з обережністю з мітоміцином С (можуть виникати гостра задишка, бронхоспазм). Після прийому алкалоїдів барвінку відзначалися випадки гострої дихальної недостатності і тяжкого бронхоспазму. Ці реакції вимагають активного лікування, особливо якщо вже є легенева дисфункція. Ця реакція може розпочатися як через кілька хвилин після ін'єкції алкалоїду барвінку, так і через кілька годин, а також протягом 2-х тижнів після введення дози мітоміцину. Може з'явитися прогресуюча задишка, що вимагає постійного лікування. У цьому випадку вінкристин не слід більше призначати.

## *Променева терапія*

Променева терапія може посилювати периферичну нейротоксичність вінкристину. При призначенні хіміотерапії спільно з променевою терапією у зонах, що охоплюють печінку, введення вінкристину слід відкласти до закінчення курсу променевої терапії.

## *Циклоспорин, такролімус*

Може виникати надмірна імуносупресія з ризиком лімфопроліферації.

## *Алопуринол, піридоксин, ізоніазид*

Може збільшуватися частота виникнення ознак пригнічення функції кісткового мозку, спричинених прийомом цитотоксичних лікарських засобів. Механізм даного посилення дії препарату не був повністю класифікований.

## *Метотрексат*

Вінкристину сульфат збільшує клітинне захоплення метотрексату пухлинними клітинами.

Це слід брати до уваги при проведенні терапії з використанням високих доз метотрексату.

## *Інші засоби*

У ході супутнього введення вінкристину і колонієстимулюючих факторів (G-CSF, GM-CSF) частіше повідомлялося про атипові нейропатії з відчуттям поколювання або печіння у дистальних відділах кінцівок.

У пацієнтів з пухлиною Вільмса тяжка токсичність для печінки була зареєстрована при застосуванні комбінації вінкристину і дактиноміцину.

У комбінації з блеоміцином вінкристин може спричиняти синдром Рейно у дозозалежній формі.

## **Особливості застосування.**

Лікування препаратом може здійснювати тільки досвідчений фахівець з хіміотерапії в умовах спеціалізованого стаціонару. Вінкристин-Тева вводити тільки внутрішньовенно; інтратекальне введення категорично протипоказане (може призвести до летальних наслідків).

Після випадкового інтратекального введення необхідне невідкладне нейрохірургічне втручання для попередження висхідного паралічу, що призводить до летального наслідку. При помилковому введенні вінкристину інтратекально необхідно **негайно після ін'єкції** розпочати наступне лікування:

1. Видалення через поперековий доступ настільки великої кількості цереброспінальної рідини, наскільки дозволяють міркування безпечності.
2. Встановлення епідурального катетера в субарахноїдальному просторі через міжхребцевий простір, вище за ділянку початкової поперекової пункції, та іригація цереброспінальної рідини розчином Рінгера з лактатом. По можливості до кожного 1 л розчину Рінгера з лактатом слід

додавати 25 мл свіжозамороженої плазми.

3. Встановлення інтравентрикулярного дренажу або катетера нейрохірургом і продовження іригації цереброспінальної рідини з видаленням рідини через поперековий доступ, сполучений із замкненою системою дренажу. Розчин Рінгера з лактатом слід вводити безперервною інфузією із швидкістю 150 мл/год, або із швидкістю 75 мл/год, якщо додана свіжозаморожена плазма, як описано вище.

Швидкість інфузії слід регулювати таким чином, щоб підтримувати рівень білка у цереброспінальній рідині – 150 мг/дл.

Наступні заходи також застосовувати додатково, але вони можуть бути несуттєвими:

Фолінієву кислоту вводити внутрішньовенно струминно 100 мг, а потім здійснювати інфузію зі швидкістю 25 мг/год протягом 24 годин, після чого вводити струминно 25 мг кожні 6 годин протягом 1 тижня. Внутрішньовенно вводити 10 г глютамінової кислоти протягом 24 годин, з наступним введенням 500 мг 3 рази на добу щодня перорально протягом 1 місяця. Піридоксин вводити у дозі 50 мг кожні 8 годин внутрішньовенною інфузією протягом 30 хвилин.

При екстравазації може розвинутися некроз м'яких тканин; для його попередження рекомендується обколювання зони екстравазату гіалуронідазою або гідрокортизоном у дозі 20-25 мг, призначати зігріваючі компреси на уражену ділянку. Вінкристин-Тева з обережністю призначати у ранній післяопераційний період, оскільки значна частина внутрішньовенно введеного препарату може надходити у післяопераційну рану, спричиняючи набряк, запалення та локальний некроз тканин.

У випадку потрапляння препарату в очі необхідно промити їх великою кількістю води або ізотонічного розчину.

У випадку випадкового потрапляння на шкіру промивати великою кількістю води, м'яким милом і ретельно споліскувати.

Особливу увагу слід звернути на пацієнтів з неврологічними розладами або розладами функції печінки. Уважне спостереження за станом пацієнта необхідне при комбінованому застосуванні вінкристину та нейротоксичних лікарських засобів.

При печінковій дисфункції може підвищуватися концентрація у кровообігу і період напіввиведення вінкристину з плазми крові, з підсиленням побічної дії.

Нейротоксичний вплив вінкристину сульфату може бути адитивним з іншими нейротоксичними засобами або може бути підсилений опроміненням спинного мозку і неврологічним захворюванням. Пацієнти літнього віку можуть бути чутливішими до нейротоксичного впливу вінкристину сульфату. При появі нейротоксичних ознак курс терапії треба перервати.

У пацієнтів, які одержували хіміотерапію вінкристином у комбінації з протираковими лікарськими засобами з відомою дією, розвивалися вторинні новоутворення. Роль вінкристину у даному явищі не визначена.

Рекомендовані профілактичні заходи для запобігання запорам, такі як корекція раціону і застосування проносних засобів (зокрема лактулози) або клізм. Запор може виражатися у вигляді закупорки верхніх відділів товстої кишки і при обстеженні пряма кишка може виявитися порожньою. Наявність абдомінальних кольок, незважаючи на те, що кишка є

порожньою, може ввести лікаря в оману. Рентгенівський знімок органів черевної порожнини допоможе прояснити цей стан.

Вінкристин слід вводити з обережністю пацієнтам з ішемічними розладами серця.

Оскільки може виникати лейкопенія, як лікар, так і пацієнт мають бути пильними щодо виникнення інфекції. Якщо виникає лейкопенія, слід вжити відповідних заходів, серед яких ретельний розгляд часу введення наступної дози вінкристину сульфату. Перед кожним введенням Вінкристину-Тева необхідно проводити дослідження складу периферичної крові. У випадках, якщо кількість лейкоцитів стане менше 3000 в 1 мм<sup>3</sup>, терапію необхідно припинити і профілактично призначити антибіотики.

У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку лейкопенії і тромбоцитопенії більш ретельне спостереження необхідне для хворих, у яких попередня терапія або сама хвороба спричинила пригнічення функції кісткового мозку.

Під час лікування хворим необхідно регулярно проводити дослідження очного дна та зорових полів; при найменшій підозрі на ушкодження зорового нерва лікування слід припинити. Будь-які скарги на біль в очах або зниження гостроти зору потребують ретельного офтальмологічного обстеження.

Ступінь алопеції під час хіміотерапії можна зменшити, застосовуючи локальну гіпотермію волосистої частини голови або накладання турнікета (стисного шолома). Стисну пов'язку на волосисту частину голови не накладати при лейкозах та лімфомах, а також при наявності на волосистій частині голови метастазів та інфільтратів.

Задишка та бронхоспазм найчастіше виникають при поєднанні препарату з мітоміцином-С та можуть вимагати інтенсивного лікування, особливо при наявності вихідної дихальної недостатності. Ці реакції можуть виникати через кілька хвилин або годин після введення Вінкристину-Тева та протягом двох тижнів після введення мітоміцину. Прогресуюча задишка потребує припинення терапії Вінкристином-Тева.

У ході індукції ремісії при лікуванні гострого лейкозу може підвищитися рівень сечової кислоти в крові; цей показник необхідно контролювати протягом перших 3-4-х тижнів лікування та вживати відповідні заходи для попередження розвитку нейропатії, зумовленої сечокислим діатезом. Лабораторні дослідження повторювати до нормалізації показника. У разі необхідності слід застосовувати алопуринол.

Під час лікування Вінкристином-Тева слід періодично визначати концентрацію іонів натрію в сироватці крові. Гіпонатріємія розвивається внаслідок порушення секреції антидіуретичного гормону та повинна коригуватися введенням 0,9 % розчину натрію хлориду. Під час лікування Вінкристином-Тева необхідно проводити систематичний ЕКГ-контроль. У процесі лікування дітей зі злоякісними пухлинами потрібен моніторинг їх інтелектуальної, емоційної, мовної сфери та діяльності центральної нервової системи.

Необхідно використовувати протизаплідні заходи пацієнтам як чоловічої, так і жіночої статі під час лікування і протягом 6 місяців після припинення лікування.

Лікування вінкристином може призвести до необоротного безпліддя. Оборотність цих ефектів залежить від віку пацієнта і дози препарату. Як правило, азооспермія спостерігається у чоловіків, які одержували хіміотерапію, що включала вінкристин у комбінації з преднізоном і циклофосфамідом або мехлоретаміном і прокарбазином. Рідше аменорея спостерігається у

жінок, які отримували хіміотерапію, що включала вінкристин.

Пацієнтам слід проконсультуватися про майбутні перспективи народжуваності. Пацієнти чоловічої статі повинні бути проінформовані з приводу збереження сперми.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовувати у період вагітності або годування груддю. Необхідно використовувати протизаплідні заходи пацієнтам як чоловічої, так і жіночої статі під час лікування і протягом 6 місяців після припинення лікування.

Якщо вагітність настає під час лікування, пацієнтка повинна бути проінформована про ризики для майбутньої дитини і перебувати під медичним спостереженням.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відсутні дані щодо впливу даного препарату на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами. Проте слід враховувати можливість розвитку побічних (неврологічних) реакцій при застосуванні Вінкристину-Тева, які змінюють швидкість психомоторних реакцій.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Вінкристин-Тева можна вводити тільки внутрішньовенно, при введенні іншим способом може бути летальний наслідок.

Дозу вінкристину сульфату слід вираховувати і вводити вкрай обережно, оскільки передозування може призводити до тяжких і навіть летальних наслідків.

При застосуванні в якості монотерапії препарат вводять з інтервалом в 1 тиждень. При застосуванні у комбінації з іншими протипухлинними препаратами частота введення залежить від протоколу.

Дорослим зазвичай призначають з розрахунку  $1,4 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла 1 раз на тиждень, максимальна доза –  $2 \text{ мг/м}^2$ . Для підтримуючої терапії препарат можна вводити щотижнево у дозі  $0,005\text{-}0,01 \text{ мг/кг}$ . Тривалість курсу лікування – 4-6 тижнів. Курсова доза не має перевищувати  $10\text{-}12 \text{ мг/м}^2$ .

Дітям призначають з розрахунку  $1,5\text{-}2 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла 1 раз на тиждень. Дозу препарату для дітей розраховують з урахуванням маси тіла: для дітей з масою 10 кг і менше початкова доза має становити  $0,05 \text{ мг/кг}$  1 раз на тиждень.

### **Пацієнти літнього віку.**

Немає потреби у корекції дози.

### **Пацієнти з порушенням печінкової функції**

Для пацієнтів з ураженням печінки або з рівнем прямого білірубіну у сироватці крові вище 3 мг/100 мл рекомендовано знизити дозу вінкристину сульфату на 50 %. Оскільки вінкристин метаболізується печінкою шляхом жовчної екскреції, для пацієнтів з обструктивною жовтяницею або іншим ураженням печінки рекомендується знижувати дозу препарату.

Не слід застосовувати вінкристин при наявності тяжкої нейротоксичності (особливо парезу). Якщо після відміни препарату скарги зменшуються, лікування можна поновити з введенням 50 % дози.

### Спосіб введення

Вінкристину сульфат слід застосовувати тільки під суворим наглядом лікаря з досвідом лікування цитотоксичними препаратами.

Інtrateкальне введення вінкристину призводить до фатальної нейротоксичності. Вінкристину сульфат може бути введений внутрішньовенно шляхом інфузії або болюсної ін'єкції протягом як мінімум 1 хвилини через катетер для інфузій, під наглядом лікаря. Слід дотримуватися обережності для уникнення інфільтрації підшкірних тканин. Екстравазація у ході внутрішньовенного введення вінкристину сульфату може спричинити значне подразнення. Для попередження подразнення судин після введення вінкристину сульфату вену слід ретельно промити.

Не слід перевищувати рекомендовану терапевтичну дозу. Загалом індивідуальні дози не повинні перевищувати 2 мг; і підрахунок лейкоцитів необхідно здійснювати до і після введення кожної дози.

### ***Діти.***

Препарат призначають дітям за показаннями.

### ***Передозування.***

Передозування вінкристину призводить до посилення побічних реакцій. У дітей віком до 13 років десятикратне перевищення дози препарату може призвести до летального наслідку. Передозування з тяжким загальним станом хворих може відзначатися при введенні дітям віком до 13 років у дозі 3-4 мг/м<sup>2</sup>, дорослим – одноразово 3 мг/м<sup>2</sup> та більше. Специфічного антидоту немає. Проводити симптоматичне та підтримуюче лікування під контролем показників водно-сольового балансу, ЕКГ, складу периферичної крові. При розвитку генералізованих судомних нападів застосовувати протисудомні препарати. Для попередження кишкової непрохідності застосовувати клізми. При необхідності проводити гемотрансфузії, переливання еритроцитарної та тромбоцитарної маси. Внутрішньовенно вводити кальцію фолінат у дозі 100 мг через кожні 3 години протягом 24 годин, а потім через кожні 6 годин протягом не менш як 48 годин. Гемодіаліз неефективний.

## ***Побічні реакції.***

Найпоширеніші токсичні ефекти вінкристину пов'язані з центральною нервовою системою. Загалом побічні ефекти є оборотними і дозозалежними. Діти зазвичай краще переносять вінкристин, ніж дорослі. Найрозповсюдженішими побічними реакціями є нейротоксичність та алопеція; найбільш серйозні побічні реакції пов'язані з порушенням нейром'язового апарату. У хворих літнього віку є підвищена схильність до нейротоксичності.

Після застосування щотижневих разових доз вінкристину можуть з'явитися такі короточасні побічні реакції як лейкопенія, невротичні болі і запор (але це зазвичай триває протягом не більше 7 днів). Після зменшення дози тяжкість цих реакцій може зменшитися або вони зникнуть зовсім. Тяжкість таких реакцій посилюється, якщо необхідна загальна доза препарату вводиться частинами. Тому не рекомендується застосовувати вінкристин у невеликих кількостях протягом тривалого часу. Інші побічні реакції, такі як алопеція, втрата чутливості, парестезії, труднощі при ході, хода з шарканням, втрата глибоких сухожильних рефлексів і м'язова дистрофія, виявляються упродовж усього курсу лікування. По мірі продовження лікування загальна сенсомоторна дисфункція може прогресувати до більш тяжкого стану, у деяких хворих окремі нейром'язові розлади можуть тривати протягом довшого часу. Волосся може починати відростати ще до закінчення підтримуючої терапії.

*Новоутворення, злоякісні, доброякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти і поліпи):* вторинні злоякісні новоутворення у пацієнтів, які одержували вінкристин у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами з доведеною канцерогенністю.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* оборотний тромбоцитоз, тяжке пригнічення функції кісткового мозку, анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* гостре утруднення дихання і бронхоспазм, які можуть бути тяжкими і загрожувати життю. Такі симптоми спостерігалися після введення алкалоїдів барвінку (таких як вінкристин), особливо при супутньому введенні мітоміцину. Реакція може виникати через кілька хвилин або годин після введення алкалоїду барвінку або протягом 2 тижнів після введення мітоміцину; алергічні реакції, включаючи анафілаксію, висипи і ангіоневротичний набряк спостерігалися у пацієнтів, які одержували вінкристин як частину багатокомпонентної схеми хіміотерапії.

*З боку нервової системи:* неврологічна токсичність є найсерйознішою побічною реакцією на застосування вінкристину. Неврологічна токсичність залежить від дози і віку пацієнта. У результаті нейротоксичності також можуть виникати запори і кишкова непрохідність (див. «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту»). Також можливий розвиток таких побічних реакцій як невралгія і міалгія (в т.ч. невралгія трійчастого нерва і тестикулярний больовий синдром, біль у гортані, слинних залозах, кістках, спині, кінцівках), кома, обвисла ступня, дизурія, периферична нейропатія (змішана сенсорно-моторна), сенсорні порушення, парестезії, втрата глибоких сухожильних рефлексів, порушення ходи, хода з шарканням, м'язова слабкість, атаксія, параліч, ураження черепно-мозкових нервів (парез/параліч), слабкість м'язів гортані, хрипкість і парез голосових зв'язок (у т.ч. потенційно небезпечний для життя двобічний парез голосових зв'язок), птоз, нейропатія зорового нерва, екстраокулярна нейропатія, минуча сліпота, диплопія та атрофія зорового нерва, судоми з гіпертензією, лейкоенцефалопатія, токсичний вплив на центральну нервову систему, що може проявлятися депресією, збудженням, безсонням, сплутаністю свідомості, психозами і галюцинаціями.

*З боку органів слуху:* лікування алкалоїдами барвінку часто є причиною появи вестибулярних і

слухових ускладнень з боку 8-мої пари черепно-мозкових нервів. Прояви включають часткову або тотальну глухоту – постійну або яка періодично виникає; проблеми з почуттям рівноваги, включаючи запаморочення, ністагм і вертиго. Слід дотримуватися обережності при застосуванні вінкристину сульфату у комбінації з іншими ототоксичними препаратами, наприклад онколітиками, що містять платину.

*З боку серцево-судинної системи:* стенокардія та інфаркт міокарда (у хворих, які одержували комбіновану хіміотерапію, що включала вінкристин і яким раніше застосовували опромінення середостіння), артеріальна гіпертензія та гіпотензія.

*Дихальні, торакальні та медіастинальні порушення:* повідомлялося про тяжкий бронхоспазм і задишку при введенні алкалоїдів барвінку, іноді у комбінації з мітоміцином С.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, афтозний стоматит, запори, біль у животі, зниження апетиту, втрата маси тіла, анорексія, діарея, паралітичний ілеус (особливо у дітей), запалення слизової оболонки рота, кишковий некроз та/чи перфорації, панкреатит. Може виникнути функціональна кишкова непрохідність, особливо у маленьких дітей. Симптоми кишкової непрохідності проходять самостійно після тимчасового припинення прийому вінкристину і симптоматичного лікування.

*Гепатобіліарні порушення:* венооклюзивна хвороба печінки (особливо у дітей).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* алопеція (оборотна після припинення застосування вінкристину), висипання.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* у пацієнтів літнього віку у перші дні після введення вінкристину слід припинити застосування препаратів, що спричиняють затримку сечі. Поліурія, дизурія і затримка сечі як результат атонії сечового міхура, гіперурикемія, сечокисла нефропатія, СНСАГ синдром (синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону), нетримання сечі. Синдром може бути пов'язаний з нейротоксичністю лікарського засобу, можливо, за рахунок прямого впливу на гіпоталамус. У таких пацієнтів виникає гіпонатріємія, у комбінації з екскрецією натрію із сечею, без ознак розладів з боку нирок та надниркових залоз, гіпотензія, зневоднення, азотемія або набряки. При обмеженні вживання рідини гіпонатріємія і втрата натрію через нирки можуть бути зменшені.

*З боку репродуктивної системи і молочних залоз:* необоротна безплідність після хіміотерапевтичного лікування із застосуванням вінкристину є більш поширеною у чоловіків, ніж у жінок. Азооспермія спостерігалася у чоловіків, які одержували схеми комбінованої хіміотерапії, що склалися з вінкристину і преднізону з циклофосфамідом або мехлоретаміном і прокарбазином, аменорея.

*Загальні розлади і стани у місці введення:* подразнення у місці ін'єкції, гарячка, флебіт, біль, целюліт, некроз, головний біль. Ці симптоми можуть виникати після подразнення стінки судини або у випадку екстравазації при введенні.

### **Термін придатності.**

До відкриття флакона 2 роки.

*Після розведення.* Продемонстрована хімічна та фізична стабільність готового розчину для ін'єкцій або інфузій протягом 48 годин при температурі 2-8 °C або 24 годин при 15-25 °C при

розведенні 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози для інфузій.

З мікробіологічної точки зору розчин слід вводити негайно. Якщо розчин не вводиться негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач, і за правилами розчин необхідно зберігати не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо тільки розведення розчину не відбувається під контролем у суворо асептичних умовах.

**Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Через відсутність досліджень сумісності даний лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** По 1 мл або по 2 мл, або по 5 мл у флаконі, флакон покритий захисним покриттям TevaGuard, по 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармахемі Б.В.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.