

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VINBLASTIN – RICHTER, 5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 5 mg winblastyny siarczanu (*Vinblastini sulfas*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarnicznych, przewlekła białaczka limfatyczna, rak jąder. Niekiedy stosuje się w innych nowotworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyną rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy zachować szczególną ostrożność podczas ustalania indywidualnej dawki w zależności od stanu klinicznego pacjenta, wskazań terapeutycznych i liczby leukocytów.

Dorośli:

Dawka początkowa:

Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 0,1 mg/kg masy ciała (lub 3,7 mg/m² powierzchni ciała); dawkę stopniowo zwiększa się o 0,05 mg/kg masy ciała (lub 1,8 do 1,9 mg/m² powierzchni ciała) do maksymalnej dawki tygodniowej 0,5 mg/kg masy ciała (lub 18,5 mg/m² powierzchni ciała). Dawki nie należy dalej zwiększać, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do 3000/mm³.

Dawka podtrzymująca:

Dawka mniejsza o 0,05 mg/kg mc. od maksymalnej dawki tygodniowej podawana co 7 do 14 dni lub alternatywnie dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy w miesiącu, aż do uzyskania remisji.

Dzieci i młodzież:

Dawka początkowa:

Wstrzyknięcia dożylnie raz w tygodniu, począwszy od dawki 2,5 mg/m² powierzchni ciała, dawkę należy stopniowo zwiększać o 1,25 mg/m² powierzchni ciała co tydzień aż do uzyskania maksymalnej dawki tygodniowej 7,5 mg/m² powierzchni ciała. Dawki nie należy dalej zwiększać, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do 3000/mm².

Dawka podtrzymująca:

Dawka mniejsza o 1,25 mg/m² od maksymalnej dawki tygodniowej, podawana co 7 do 14 dni.

Sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego (podczas podawania produktu leczniczego należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia podania poza żyłę). Podanie dokanałowe oraz dooponowe może prowadzić do zgonu!

Produkt leczniczy stosowany wyłącznie w leczeniu zamkniętym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy regularnie kontrolować obraz krwi obwodowej przed każdym wstrzyknięciem leku. Jeśli liczba leukocytów spadnie poniżej 3000, należy przerwać terapię i profilaktycznie podać antybiotyki.

Szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Vinblastin-Richter należy zachować u osób, u których występuje leukopenia, małopłytkowość lub upośledzona czynność wątroby, u osób starszych, w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podawania cytostatyków lub zastosowania radioterapii. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z przerzutami nowotworowymi do szpiku, z niewydolnością wątroby, oraz pacjentkom w ciąży. Przed podaniem należy upewnić się, czy igła jest odpowiednio umiejscowiona w żyłę. Podanie poza naczynie może spowodować miejscowy ból i martwicę. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego, a pozostałą porcję podać do innej żyły. Podanie hialuronidazy w miejsce wynaczyńnienia może złagodzić dolegliwości. Vinblastin-Richter może powodować powstanie nefropatii moczanowej i dlatego należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego w surowicy, jak również dostarczyć odpowiednią ilość płynów konieczną do zapewnienia prawidłowego przesączania kłębuszkowego oraz kontrolować objętość oddawanego moczu (może wystąpić zastój moczu spowodowany atonią pęcherza moczowego) i w razie konieczności zastosować odpowiednią diurezę. Zaleca się także stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej (np. allopurynol).

Kobiety w okresie rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę w czasie przyjmowania produktu leczniczego Vinblastin-Richter.

W czasie podawania produktu leczniczego należy stosować niehormonalne metody antykoncepcyjne.

W czasie stosowania produktu leczniczego nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zabronione jest jednoczesne podawanie winblastyny z lekami neurotoksycznymi takimi jak izoniazyd, asparaginaza itp. Jednoczesne podanie z asparaginazą powoduje zwiększenie neurotoksyczności. Ryzyko neurotoksyczności jest mniejsze, jeśli asparaginazę stosuje się po winblastynie. Ryzyko uszkodzenia szpiku zwiększa się, gdy produkt leczniczy jest podawany z doksorubicyną lub innymi lekami uszkadzającymi szpik.

Vinblastin-Richter stosowany w monoterapii lub jako jeden ze składników leczenia skojarzonego powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, co może spowodować ostrą nefropatię. Zaleca się równoczesne podawanie allopurynolu oraz zwiększenie dostarczania organizmowi płynów (patrz punkt 4.4).

Powinno się zachować ostrożność w czasie stosowania winblastyny z następującymi lekami:

- mitomycyna C (może wystąpić ostra duszność i skurcz oskrzeli);
- fenytoina (stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy może się zmniejszyć i w wyniku tego może zwiększyć się ryzyko wystąpienia drgawek);
- leki hamujące metabolizm wątroby - leki hamujące aktywność cytochromu z rodziny CYP3A (może wystąpić spowolnienie metabolizmu winblastyny i w wyniku tego zwiększenie toksycznego działania winblastyny).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy może być stosowany w czasie ciąży z zachowaniem środków ostrożności jak w przypadku innych cytostatyków.

Stosowanie produktu leczniczego w ciąży jest dopuszczone jedynie w sytuacji, gdy jego zastosowanie u matki jest bezwzględnie konieczne, a zastosowanie innego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

W szczególności należy unikać podawania produktu leczniczego w czasie pierwszego trymestru ciąży.

Lekarz powinien rozważyć ryzyko zastosowania niewłaściwego leczenia u matki oraz ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu.

Karmienie piersią

W czasie leczenia produktem leczniczym Vinblastin-Richter należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vinblastin-Richter nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania, określonej w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$).

Działania niepożądane występujące często: leukopenia, łysienie, zaparcia.

Działania niepożądane występujące niezbyt często: hiperurykemia, ostra nefropatia moczanowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, małopłytkowość, bóle mięśniowe, nudności, wymioty, biegunka, niedokrwistość, brak łaknienia, zapalenie krtani, ototoksyczność.

Działania niepożądane występujące rzadko: krwotoczne zapalenie błony śluzowej jelita cienkiego i okrężnicy, krwawiący wrzód trawienny, neurotoksyczność (zawroty głowy, podwójne widzenie, bóle głowy, depresja, parestezje, osłabienie), objawy związane z niedostatecznym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego.

Leczenie powinno zostać wstrzymane w przypadku pojawienia się objawów neurotoksyczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania po zastosowaniu winblastyny są zależne od dawki. Dlatego po zastosowaniu dawki leku większej od zalecanej mogą wystąpić nasilone działania niepożądane.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

Działania niepożądane po zastosowaniu winblastyny są zależne od dawki. Dlatego też po zastosowaniu dawki większej od zalecanej, pacjenci mogą spodziewać się wystąpienia działań ubocznych w sposób nasilony. Głównym efektem zastosowania nadmiernej dawki winblastyny będzie zahamowanie czynności szpiku, które może być śmiertelne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i analogi
Kod ATC: L01CA01

Badania *in vitro*

Winblastyna jest alkaloidem wyizolowanym z *Catharantus roseus*. Działa cytostatycznie poprzez hamowanie mitotycznego podziału komórek w stadium metafazy. Winblastyna zaburza lub hamuje mitozę. Większe dawki wywołują wakuolizację cytoplazmy. Winblastyna powoduje zwolnienie wbudowywania do komórek kwasu glutaminowego i argininy. W badaniach mikroskopowych (mikroskop elektronowy) widoczne są zmiany degeneracyjne obejmujące mitochondria i jądro komórkowe.

Winblastyna działa silnie przeciwnowotworowo w przypadku wielu białaczek u zwierząt i w przypadku przeszczepialnych guzów. Jest szczególnie skuteczna w raku Ehrlicha przebiegającym z wodobrzuszem. Podanie winblastyny w dawce 0,1 - 0,5 mg/kg masy ciała powoduje znaczące wydłużenie okresu przeżycia.

Badania *in vivo*

Przeciwnowotworowe działanie winblastyny zostało udowodnione w przypadku następujących guzów: myszy: NK/Ly z wodobrzuszem, guz lity Ehrlicha, guz Crockera przebiegający z wodobrzuszem, guz lity Crockera;

szczury: rak Guerina sc, mięsakorak Walkera i mięsak Yoshidy przebiegający z wodobrzuszem. Badania dotyczące 12 guzów udowodniły, że winblastyna najsilniej działa na raka Ehrlicha przebiegającego z wodobrzuszem. Produkt leczniczy działa nieznacznie słabiej na chłoniaka NK/Ly przebiegającego z wodobrzuszem. Udowodniono, że wśród guzów litych guz Yoshidy i Walkera jest najbardziej wrażliwy na winblastynę.

Guzy u myszy	VBL % hamowania
chłoniak NK/Ly przebiegający z wodobrzuszem	93
rak Ehrlicha przebiegający z wodobrzuszem	100
Guzy u szczurów	
rak Guerina s.c.	91
rak Walkera s.c.	75
mięsak Yoshidy przebiegający z wodobrzuszem	75

Działanie przeciwnowotworowe winblastyny na guzy

	winblastyna
NK/Ly przebiegający z wodobrzuszem	+++
rak Ehrlicha przebiegający z wodobrzuszem	++++

rak Guerina cc	lity + iv. ±
mięsak Yoshidy	lity ++ iv. ++
rak Walkera	lity ++ iv. +

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi po podaniu dożylnym eliminacja winblastyny z surowicy ma przebieg trójfazowy, przy czym okres półtrwania dla poszczególnych faz wynosi odpowiednio: 4,5 min., 53 min. i 25 godzin. Winblastyna wiąże się z białkami osocza w 80%. Winblastyna jest wydalana w znacznym stopniu z żółcią, a około 30 % jest wydalane z moczem.

Badano również farmakokinetyczne właściwości winblastyny przy ciągłym wlewie dożylnym.

Farmakokinetyka u szczurów, psów i ludzi

Badania farmakokinetyczne dotyczące winblastyny u szczurów (w teście radioimmunologicznym)

Dwuwykładnikowa kinetyka winblastyny u szczurów

Produkt leczniczy	Dawka (mg/kg)	Pierwszo-wykładnikowy okres półtrwania	Drugo-wykładnikowy okres półtrwania
Vinblastin-Richter	0,6	0,51 ± 0,15 0,51 ± 0,06	7,5 ± 2,8 5,7 ± 0,1

Klirens i toksyczność winblastyny

Produkt leczniczy	Klirens (1 h-1 kg-1) Szczur	LD ₅₀ (mg/kg)		LD ₁₀ (mg/kg) Mysz
		Szczur	Mysz	
Vinblastin-Richter	1,2±0,4 ^a 1,4 ^b	2,9±1,5 ^c	10,8 ± 1,5 ^e	10,0 ^d

^a Średnie i standardowe odchylenie od wszystkich indywidualnych wyników

^b Ocena na podstawie jednoczesnego dopasowania

^c Todd et al.

^d Maral et al.

^e Nie określony

Klirens osocza dla klinicznych dawek u ludzi i ostrych i.v. LD₅₀ dawek u myszy

	Winblastyna
Klirens osocza (l/kg/h)	0,740
Tygodniowa dawka 2 kliniczna (mg/m)	8,0
LD ₅₀ (mg/kg)	10,0

Parametry farmakokinetyczne dla tygodniowych dawek klinicznych u ludzi

Produkt leczniczy	Klirens (1 h ⁻¹ kg ⁻¹)	Okres półtrwania (h)	Objętość dystrybucji (l/kg)	Tygodniowa dawka kliniczna 2 (mg/m ²)
Vinblastin-Richter	0,74 ± 0,32	24,8 ± 7,5	27,3 ± 14,9	8,0

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dawka LD₅₀ u myszy wynosiła odpowiednio: 5,6 mg/kg po podaniu dootrzewnowym; 15 mg/kg po podaniu dożylnym, natomiast dawka LD₅₀ u szczurów wynosiła odpowiednio: 2,2 mg/kg po podaniu dootrzewnowym; 3,0 mg/kg po podaniu dożylnym.

Wśród działań niepożądanych dotyczących układu krwiotwórczego największe znaczenia ma leukopenia, gdyż neutrofile zostają całkowicie zniszczone stosowaniem większych dawek produktu leczniczego Vinblastin-Richter. Może także pojawić się umiarkowana niedokrwistość i małopłytkowość. W badaniach Rollanson et al. dotyczących efektu uszkodzenia tkanek wywołanego przez winblastynę, autopsje wykonywane w 6-8 godzin po podaniu 10 mg winblastyny ujawniały poważne zmiany w komórkach nabłonka kłębuszków, w hepatocytach i w komórkach nabłonka jelita cienkiego. Powyższe obserwacje dowodzą, że u gryzoni może wystąpić toksyczne działanie alkaloidów różanecznika na wszystkie wyżej wymienione narządy i układy.

Toksykologia winblastyny

	VBL mg/kg mc.
LD ₅₀ mysz i.p.	5,6
iv.	15,0
LD ₅₀ szczur i.p.	2,2

Dawki pomiędzy LD₅₀ a LD₉₉, obok znacznej utraty masy ciała, powodują ciężkie porażenie (pęcherza moczowego, kończyn dolnych), biegunkę, zanik śledziony. Zarówno ciężkość tych objawów, jak i częstotliwość śmiertelnych przypadków nasila się pomiędzy 7. a 8. dniem. Zazwyczaj dochodzi do procesów regeneracyjnych u zwierząt, które przeżyły.

Toksyczność winblastyny

	LD ₅₀
Mysz i.p.	5,6
Mysz i.v.	15,0
Mysz p.o.	32,0
Szczur i.p.	2,2
Szczur i.v.	3,0
Królik i.v.	1,5

Dawka LD dla królika wynosi mniej niż 1 mg. Winblastyna jest silną trucizną o wąskim indeksie terapeutycznym. Dawka terapeutyczna i toksyczna jest bardzo podobna. Zwierzęta zatrute śmiertelną dawką giną w ciągu 72 godzin, głównie w wyniku ubytku szpiku. Objawy toksyczne można zahamować podaniem kwasu foliowego, ale tylko na krótki okres czasu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Winblastynę w postaci proszku do wstrzykiwań należy rozpuszczać jedynie w roztworze chlorku sodu 0,9%, do maksymalnej objętości 250 ml. Nie wolno jej mieszać z jakimkolwiek innym lekiem.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po odtworzeniu, patrz punkt 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła oranżowego z proszkiem i ampulka ze szkła bezbarwnego z rozpuszczalnikiem w tekturowym pudełku.

5 fiolek z proszkiem + 5 ampulek z rozpuszczalnikiem po 5 ml

10 fiolek z proszkiem + 10 ampulek z rozpuszczalnikiem po 5 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sposób przygotowania

Substancję czynną w fiolce należy rozpuścić z użyciem rozpuszczalnika znajdującego się w załączonej ampulce.

Roztwór należy rozcieńczyć roztworem soli fizjologicznej. Zalecana objętość roztworu wynosi 10-20 ml.

Świeżo przygotowany roztwór winblastyny rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 0,9% można podawać w iniekcji dożylniej lub we wlewie do przewodu infuzyjnego chlorku sodu 0,9% w ciągu 1 minuty.

Dawki nie należy rozcieńczać w dużej ilości rozpuszczalnika (100 do 250 ml), albo podawać dożylnie przez dłuższy okres czasu (od 30 do 60 minut lub dłużej), gdyż często może spowodować to podrażnienie żyły i zwiększenie ryzyka wycieknięcia. Winblastyny nie należy podawać w kończynę z zaburzeniami krążenia (żyłakowatość, zapalenie żył, naciekający nowotwór).

Sposób usuwania pozostałości

Niezużyta część leku cytostatycznego oraz wszystkie przedmioty, które miały z nim kontakt (np. strzykawki, zestawy do przetoczeń) należy traktować jako odpady niebezpieczne!

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1173

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.10.1979 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO