

Wyłącznie do użytku przez Zarejestrowanego Lekarza lub Szpital albo Laboratorium.

Siarczan Winblastyny do Iniekcji 10mg/10ml
UNIBLASTIN

Wyłącznie do użytku dożylnego

[znak graficzny]

OSTRZEŻENIA

Uwaga: PODANIE DOKANAŁOWO MOŻE MIEĆ SKUTKI ŚMIERTELNE. Siarczan Winblastyny powinien być podawany pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w używaniu środków chemioterapeutycznych na raka. Właściwe prowadzenie terapii i unikanie powikłań są możliwe wyłącznie w razie dostępności właściwych ośrodków diagnostyki i leczenia. Jest to niezwykle ważne, aby igła do iniekcji dożylnych lub cewnik były właściwie umieszczone przed wstrzyknięciem winblastyny. Wyciek do otaczających tkanek podczas podawania dożylnego siarczana winblastyny do iniekcji może powodować poważne podrażnienie. W razie wystąpienia wynaczynienia, iniekcja powinna być niezwłocznie przerwana, a jakakolwiek pozostała część dawki powinna zostać wprowadzona do innej żyły. Miejscowa iniekcja hialuronidazy i aplikacja umiarkowanego ciepła na miejsce wycieku pomagają rozproszyć lek i mają na celu zminimalizowanie dyskomfortu i możliwości wystąpienia zapalenia tkanki łącznej.

SKŁAD

Każdy ml zawiera

Siarczan Winblastyny IP	1 mg
Chlorek Sodiu IP	9 mg
Alkohol Benzylowy IP	0,9% v/v
Woda do Iniekcji IP	q.s.

OPIS

Siarczan Winblastyny do Iniekcji USP jest to sól alkaloidalna ekstrahowana z *Vinca rosea* Linn., powszechnego zioła kwitnącego znanego jako barwinek (poprawniejsza nazwa to *Catharanthus roseus* G. Don). Poprzednio, nazwa rodzajowa brzmiała *winkaleukoblastyna*, w skrócie VLB. Jest to statmokinetyczny środek onkolityczny. Siarczan Winblastyny wpływa na komórkową produkcję energii wymaganą do mitozy i hamuje syntezę kwasu nukleinowego. Dowody chemiczne i fizyczne wskazują, że siarczan winblastyny ma wzór molekularny $C_{46}H_{58}O_9N_4H_2SO_4$ i że jest to alkaloid dimeryczny zawierający zarówno części indolowe i dihydroindolowe. Ma wagę molekularną 909,06.

FARMAKOLOGIA KLINICZNA

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z rakiem wykazały trójfazowy wzór rozpadu w surowicy po szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Początkowy, średni i końcowy okres półtrwania wynosi odpowiednio 3,7 minuty, 1,6 godziny i 24,8 godziny. Objętość przedziału centralnego wynosi 70% masy ciała, prawdopodobnie odzwierciedlając bardzo szybkie wiązanie tkanek z ukształtowanymi elementami krwi. Występuje intensywne odwracalne wiązanie tkanek. Niskie zapasy w organizmie występują po 48 i 72 godzinach po wstrzyknięciu. Ponieważ główną drogą wydalania może być droga żółciowa, toksyczność tego leku może wzrosnąć, gdy występuje niewydolność wydalnicza wątroby. Wykazano, że metabolizm alkaloidów *vinca* jest zależny od izoenzymów wątrobowego cytochromu P450 z podrodziny CYP 3A. Ten szlak metaboliczny może być zaburzony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących jednocześnie silne inhibitory tych izoenzymów, takie jak erytromycyna, dokсорubicyna lub etopozyd. Po wstrzyknięciu dostosowanej dawki winblastyny pacjentowi chorującemu na raka, 10% radioaktywności stwierdzono w kale, a 14% w moczu; pozostała działalność nie została uwzględniona.

WSKAZANIA

Siarczan Winblastyny jest wskazany w paliatywnym leczeniu w połączeniu z innymi lekami onkolitycznymi:

Często reagujące nowotwory złośliwe: (a) Uogólniona choroba Hodgkina (Stadia III i IV, modyfikacja systemu oceny stopnia zaawansowania chłoniaków wg Ann Arbor) (b) Chłoniak limfocytowy (guzowaty i rozlany, słabo i dobrze zróżnicowany) (c) Chłoniak histiocytarny (d) Ziarniniak grzybiasty (zaawansowane stadia) (e) Zaawansowany rak jądra (rak embrionalny, potworniakorak i rak kosmówki) (f) Mięsak Kaposiego (g) Choroba Letterera-Siwe (histiocytoza X).

Rzadziej reagujące nowotwory złośliwe: (a) Rak kolczystokomórkowy oporny na inne środki chemioterapeutyczne (b) Rak piersi, który nie reaguje na odpowiednią operację endokrynologiczną i terapię hormonalną.

Protokoły wielu leków: Winblastyna, skuteczna jako pojedynczy środek, jest zwykle podawana z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Terapia skojarzona wzmacnia efekt terapeutyczny bez dodatkowej toksyczności, gdy wybrane są środki o różnej toksyczności ograniczającej dawkę i mechanizmy działania

Choroba Hodgkina: Winblastyna stosowana jako pojedynczy środek; zaawansowaną chorobę Hodgkina również z powodzeniem leczy się wieloma schematami leków, w tym winblastyną.

Zaawansowane nowotwory komórek zarodkowych jąder (rak zarodkowy, potworniakorak i rak kosmówki): Zaawansowane raki komórek rozrodczych jądra są wrażliwe na samą winblastynę, ale lepsze wyniki kliniczne osiąga się przy terapii skojarzonej. Winblastyna nasila działanie bleomycyny, jeśli jest podawana 6-8 godzin przed podaniem bleomycyny; harmonogram ten pozwala na zatrzymanie większej liczby komórek podczas metafazy, etapu, w którym bleomycyna jest aktywna.

DOZOWANIE I PODAWANIE

WYŁĄCZNIE DO UŻYTKU DOŻYLNego. PODANIE DOKANAŁOWO MOŻE MIEĆ SKUTKI ŚMIERTELNE.

Osoby dorosłe

Guzy:

Zwykła dawka: 5,5 do 7,4 mg/m² tygodniowo

Wstępna dawka: 3,7 mg/m² jako pojedyncza dawka dożylna. Następnie, należy zmierzyć ilość białych krwinek, aby ustalić wrażliwość pacjenta na winblastynę.

Ustalenie dawki: Uproszczone i konserwatywne podejście przyrostowe do dozowania w tygodniowych odstępach można określić w następujący sposób:

	Osoby dorosłe
Pierwsza Dawka	3,7 mg/m ² pow. ciała
Druga Dawka	5,5 mg/m ² pow. ciała
Trzecia Dawka	7,4 mg/m ² pow. ciała
Czwarta Dawka	9,25 mg/m ² pow. ciała
Piąta Dawka	11,1 mg/m ² pow. ciała

Stosować te same przyrosty aż do osiągnięcia maksymalnej dawki nieprzekraczającej 18,5 mg / m². Nie zwiększać dawki po zmniejszeniu liczby krwinek białych do ok. 3000 komórek/mm³. W przypadku większości osób dorosłych tygodniowy zakres dawkowania wynosi od 5,5 do 7,4 mg/m².

Dawkowanie podtrzymujące: Gdy dawka wywoła powyższy stopień leukopenii, należy podawać dawkę o jeden stopień mniejszą co 7 do 14 dni. Mimo że upłynęło 7 dni, nie należy podawać następnej dawki, dopóki liczba krwinek białych nie powróci do co najmniej 4000 komórek/mm³. W niektórych przypadkach aktywność onkologiczna może wystąpić przed wystąpieniem leukopenii, ale nie powoduje ona zwiększenia wielkości kolejnych dawek.

Czas trwania terapii: 4-6 tygodni

Dzieci

Początkowa dawka

Choroba Hodgkina: 6mg/m² dożylnie w połączeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi.

Choroba Letterera-Siwe (histocytoza X): 6,5 mg/m² IV jako pojedynczy środek

Rak jądra z komórek rozrodczych: 3 mg/m² dożylnie w połączeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi

Modyfikacje dawki: Podczas modyfikacji dawki należy kierować się tolerancją hematologiczną.

Czas trwania leczenia: Aby uzyskać odpowiednią próbę, winblastyna musi trwać co najmniej 4 do 6 tygodni.

Zaburzenia czynności wątroby

Zmniejszyć dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w następujący sposób-

Dostosowanie dozowania winblastyny w oparciu o czynności wątroby		
Bilirubina w surowicy	Bilirubina w surowicy	Procent zwykłej dawki
<1,5 mg/dL	<60 jedn/L	100%
od 1,5 do 3 mg/dL	od 60 do 180 jedn/L	50%
od 3 do 5 mg/dL	25%
>5 mg/dL	>180 jedn/L	Nie podawać

Przygotowanie w celu podania:

Nie rozcieńczać dawki w większej objętości rozcieńczalników (tj. od 100 do 250 ml) ani nie podawać dożylnie przez dłuższe okresy (30 min lub dłużej), ponieważ to często powoduje podrażnienie żyły i zwiększa możliwość wynaczynienia. Podanie dokanałowo może mieć skutki śmiertelne. Wyłącznie do użytku dożylnego. Wstrzykiwać albo przez rurkę wlewu dożylnego, albo bezpośrednio do żyły przez 1 minutę.

PRZECIWWSKAZANIA

Siarczan winblastyny jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaczną granulocytopenią, chyba że granulocytopenia jest wynikiem leczenia choroby występującej u tych pacjentów. Nie należy go stosować w przypadku infekcji bakteryjnej. Takie zakażenia należy opanować przed rozpoczęciem leczenia siarczanem winblastyny.

INTERAKCJE Z LEKAMI

Chemioterapia skojarzona (w tym winblastyna) może zmniejszać stężenie fenytoiny w osoczu, co wymaga zwiększenia dawki w celu utrzymania terapeutycznego stężenia w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki, o których wiadomo, że hamują metabolizm leku przez izoenzymy wątrobowego cytochromu P450 w podrodzinie CYP 3A lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednoczesne podawanie siarczana winblastyny z inhibitorem tego szlaku metabolicznego (takim jak erytromycyna, dokсорubicyna lub etopozyd) może spowodować wcześniejsze wystąpienie i/lub nasilenie działań niepożądanych. Mitomycyna-C: Może wystąpić ostra reakcja płucna.

Fenytoina: Donoszono, że jednoczesne doustne lub dożylnie podawanie skojarzenia fenytoiny i chemioterapii przeciwnowotworowej, w tym siarczana winblastyny, powoduje zmniejszenie stężenia leku przeciwdrgawkowego we krwi i zwiększenie aktywności napadowej.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Na ogół, częstość występowania działań niepożądanych zależy od dawki. Za wyjątkiem epilacji, leukopenii i neurologicznych skutków ubocznych, działania niepożądane na ogół nie utrzymują się dłużej niż 24 godziny. Neurologiczne skutki uboczne nie są częste, ale kiedy występują, często trwają dłużej niż 24 godziny. Czynnikiem ograniczającym dawkę jest zazwyczaj leukopenia, najczęstsze działania niepożądane.

Poniżej przedstawiono objawy, które zgłaszano jako działania niepożądane, uporządkowane według malejącej częstotliwości występowania.

Hematologiczne: Leukopenia (granulocytopenia), niedokrwistość, trombocytopenia (mielosupresja). **Dermatologiczne:** Łysienie jest powszechne.

Dotyczące układu pokarmowego: Zaparcia, anoreksja, nudności, wymioty, bóle brzucha, niedrożność jelit, pęcherzyki w jamie ustnej, zapalenie gardła, biegunka, krwotoczne zapalenie jelit, krwawienie ze dawnego wrzodu trawienno, krwawienie z odbytu.

Neurologiczne: Drętwienie palców (parestezje), utrata głębokich odruchów ścięgnistych, zapalenie nerwów obwodowych, depresja, bóle głowy, drgawki.

Układ krążenia: Nadciśnienie tętnicze. U pacjentów otrzymujących skojarzoną chemioterapię z winblastyną, bleomycyną i cisplatyną wystąpiły przypadki nieoczekiwanego zawału mięśnia sercowego i incydentów naczyniowo-mózgowych. Objaw Raynauda został również zgłoszony w przypadku tej kombinacji.

Różne: Złe samopoczucie, ból kości, osłabienie, ból tkanki zawierającej guz, zawroty głowy, ból szczęki, pęcherzyki skórne, nadciśnienie, objaw Raynauda, gdy pacjenci są leczeni siarczanem winblastyny w połączeniu z bleomycyną i cisplatyną z powodu raka jądra. Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego występował przy dawkach większych niż zalecane. Nudności i wymioty zwykle można łatwo opanować środkami przeciwwymiotnymi. Utrata włosów często nie jest całkowita, a w niektórych przypadkach włosy odrastają podczas kontynuacji terapii podtrzymującej. Wynacznienie podczas wstrzyknięcia dożylnego może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej i żył. Jeśli ilość wynacznienia jest duża, może wystąpić złuszczenie.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Klinicznie, leukopenia jest oczekiwanym skutkiem działania Siarczana Winblastyny, a poziom leukocytów jest ważnym wyznacznikiem leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, im większa dawka, tym głębsza i trwalsza będzie leukopenia. Małopłytkowość może wystąpić u pacjentów, u których niedawno doszło do uszkodzenia szpiku kostnego w wyniku wcześniejszej terapii radioterapią lub innymi lekami onkologicznymi. W ciągu kilku dni następuje szybki powrót do zdrowia po trombocytopenii. Wpływ na liczbę czerwonych krwinek i hemoglobinę jest zwykle znaczący przy braku innej terapii; jednak pacjenci z chorobą nowotworową mogą wykazywać niedokrwistość. Jeśli po podaniu tego leku wystąpi leukopenia (poniżej 2000 krwinek białych/mm³), pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem oznak zakażenia, aż do powrotu bezpiecznej liczby krwinek białych. Kiedy pojawia się kacheksja lub owrzodzenie powierzchni skóry, może wystąpić głębsza odpowiedź leukopeniczna. Dlatego należy unikać jego stosowania u starszych pacjentów cierpiących na którykolwiek z tych schorzeń: - U pacjentów z naciekiem szpiku kostnego przez komórki złośliwe, leukopenia (granulocytopenia) osiąga niebezpieczne, niskie poziomy po podaniu większych zalecanych dawek. Dlatego ważne jest, aby przestrzegać zalecanego schematu dawkowania. Zapalenie jamy ustnej i toksyczność neurologiczna, chociaż nie są częste ani trwałe, mogą powodować kalectwo. Toksyczność może być zwiększona w przypadku niewydolności wątroby. Nie zaleca się codziennego stosowania małych ilości leku przez dłuższy czas. Bardzo ważne jest ścisłe przestrzeganie zalecanego schematu dawkowania. Zgłaszano przypadki ostrej duszności i silnego skurczu oskrzeli. Reakcje te występowały najczęściej, gdy alkaloidy vinca były stosowane z mitomycyną-C. Początek choroby może nastąpić w ciągu minuty lub kilku godzin po wstrzyknięciu leku i może wystąpić do dwóch tygodni po podaniu Mitomycyny-C. Należy uważać, aby nie dopuścić do zanieczyszczenia oka Siarczanem Winblastyny. W przypadku przypadkowego skażenia oko należy natychmiast dokładnie przemyć wodą. Podanie Winblastyny do kanału może mieć skutki śmiertelne.

Rakotwórczość; Mutageneza; Upośledzenie płodności, Stosowanie w ciąży: Klasyfikacja FDA leków stosowanych w ciąży: Badania wykazały dowody na teratogenność. Produktu nie należy podawać pacjentkom w ciąży ani matkom karmiącym piersią, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykami. Wskazuje na możliwość wystąpienia azoospermii i braku miesiączki u pacjentów po okresie dojrzewania. U pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię Siarczanem Winblastyny w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są rakotwórcze, rozwinęły się wtórne nowotwory złośliwe.

PRZEDAWKOWANIE

Działania niepożądane po zastosowaniu leku Uniblastin są zależne od dawki. Głównym skutkiem nadmiernych dawek preparatu Uniblastin będzie mielosupresja; które mogą zagrażać życiu. Dlatego można oczekiwać, że po podaniu dawki większej niż zalecana u pacjentów objawy te będą odczuwalne w sposób przesadny. Ponadto, można zaobserwować neurotoksyczność. Opieka wspomagająca powinna obejmować: Zapobieganie skutkom ubocznym, które wynikają z niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego, Podawanie leku przeciwdrgawkowego, Zapobieganie niedrożności jelit, Monitorowanie układu sercowo-naczyniowego i Określanie codziennej morfologii krwi w celu określenia wymagań transfuzji.

PRZECHOWYWANIE:

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie zamrażać. Chronić przed dostępem światła.

OPAKOWANIE

Wstrzyknięcie Uniblastin jest dostępne jako 10 mg/10 ml w fiolce z ulotką dołączoną do opakowania

Wyprodukowano w Indiach przez:

UNITED BIOTECH (P) LIMITED

Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,

Distt. Solan (HP) – 174 101

[logo]