

UA/19293/01/01
rej 08.04.2022

Коротка характеристика лікарського засобу

Вінкрисин для ін'єкцій 1 мг/флакон

1. Назва лікарського засобу

Вінкрисин для ін'єкцій 1 мг/флакон

2. Якісний та кількісний склад

Вінкрисина сульфат для ін'єкцій, USP (Фармакопея США), (ліофілізований)

Кожен флакон містить:

Вінкрисина сульфату USP (Фармакопея США)...1 мг

3. Лікарська форма

Біла або жовтувато-біла ліофілізована маса.

4. Клінічні характеристики

4.1 Показання до застосування

Вінкрисину сульфат використовується окремо або в поєднанні з іншими онкологічними препаратами для лікування:

1. Лейкемії, включаючи гострий лімфолейкоз, хронічний лімфолейкоз, гострий мієлолейкоз та бластиний криз хронічного мієлолейкозу.
2. Злоякісних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна та неходжкінські лімфоми.
3. Множинної мієломи.
4. Солідні пухлини, включаючи карциному молочної залози, дрібноклітинну бронхогенну карциному, карциному голови та шиї та саркоми м'яких тканин.
5. Солідні пухлини у дітей, включаючи саркому Юінга, ембріональну рабдоміосаркому, нейробластому, пухлину Вільмса, ретинобластому та медулобластому.
6. Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура. Пацієнти з істинною ІТП, рефрактерні до спленектомії та короткострокового лікування адренкортикостероїдами, можуть реагувати на вінкрисин, але лікарський засіб не рекомендується для первинного лікування цього захворювання. Рекомендовані щотижневі дози вінкрисину, які застосовують протягом 3-4 тижнів, призводили до постійної ремісії у деяких пацієнтів. Якщо пацієнт не відповідає на лікування після 3-6 доз, то мало ймовірно, що будуть які-небудь позитивні результати при застосуванні додаткових доз.

4.2 Дозування та спосіб застосування

При розрахунку та введенні дози Вінкрисину для ін'єкцій необхідно бути вкрай обережним, оскільки передозування може мати серйозний або летальний результат. Вінкрисин для ін'єкцій вводять внутрішньовенно з інтервалом в тиждень. Розчин для ін'єкцій вводять або безпосередньо у вену, або в трубку поточної внутрішньовенної інфузії. Ін'єкція може бути завершена приблизно за 1 хвилину.

Дорослі: 1.4мг/м²

Діти: Звичайне дозування Вінкристину для ін'єкцій для дітей 2 мг/м². Для дітей з масою тіла 10 кг або менше або з площею тіла менше 1 м доза повинна становити 0,05 мг/кг 1 раз на тиждень.

Порушення функції печінки: пацієнтам, у яких рівень прямого білірубіну в сироватці крові перевищує 3 мг/дл, рекомендується зменшити дозу на 50%.

Екстравазація: Надзвичайно важливо, щоб внутрішньовенна голка катетера була правильно розміщена перед будь-якою ін'єкцією вінкристину. Витікання в навколишні тканини під час внутрішньовенного введення ін'єкції Вінкристину може викликати значне подразнення. Якщо відбувається екстравазація, ін'єкцію слід негайно припинити, а частину дози, що залишилася, слід ввести в іншу вену. Місцеве введення гіалуронідази та застосування помірного тепла до зони витoku допомагають розсіяти препарат і, як вважають, мінімізують дискомфорт і можливість целюліту. Вінкристин не слід вводити пацієнтам, які отримують променеви терапію через порти, які включають печінку. Якщо вінкристин використовується в комбінації з ласпарагіназою, його слід вводити за 12-24 години до введення ферменту, щоб мінімізувати токсичність, оскільки L-аспарагіназа може знижувати печінковий кліренс вінкристину.

Розчин: Вінкристин для ін'єкцій, USP (Фармакопея США), відновлюють за допомогою 10 мл розчину для ін'єкцій хлориду натрію IP (0,9% в/об) і використовують одразу після приготування. Вінкристин для ін'єкції потрібно візуально перевіряти на наявність частинок та знебарвлення перед введенням, якщо це дозволяють розчин і упаковка.

Сумісність: не розбавляти в розчинах, які підвищують або знижують рН за межі діапазону від 3,5 до 5,5. Не змішувати ні з чим, крім звичайного фізіологічного розчину або глюкози у воді.

4.3 Протипоказання

Інtrateкальне введення Вінкристину сульфату зазвичай призводить до летального результату. Підвищена чутливість до Вінкристину сульфату або до будь-якої з вказаних речовин.

Пацієнтам з демієлінізуючою формою синдрому Шарко-Марі-Тута не слід давати вінкристин. Також слід уважно звернути увагу на умови, наведені в розділі 4.4.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

Цей препарат призначений лише для внутрішньовенного введення. Його повинні вводити лікарі, які мають досвід застосування Вінкристину сульфату. Вінкристину сульфат не слід

вводити шляхом інтратекальної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Інтратекальне введення вінкристину сульфату зазвичай призводить до смерті.

На шприцах, що містять цей препарат, має бути напис «ВІНКРИСТИН ТІЛЬКИ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ЗАСТОСУВАННЯ. ЛЕТАЛЬНО, ЯКЩО ВВОДИТЬСЯ ІНШИМИ СПОСОБАМИ».

Невідкладна допомога при випадковому інтратекальному введенні:

Після випадкового інтратекального введення необхідне негайне нейрохірургічне втручання, щоб запобігти висхідному паралічу, що призводить до смерті. У дуже невеликої кількості пацієнтів небезпечного для життя паралічу і подальшої смерті вдалося уникнути, але виникли руйнівні неврологічні наслідки з обмеженим відновленням після цього.

На підставі опублікованих даних про лікування цих випадків виживання, якщо Вінкрисдин помилково вводиться інтратекальним шляхом, **одразу після ін'єкції** потрібно розпочати наступне лікування:

1. Видалення максимально можливої кількості спинномозкової рідини через поперековий доступ.
2. Введення епідурального катетера в субарахноїдальний простір через міжхребцевий простір над попереднім поперековим доступом та зрошення спинномозкової рідини розчином Рінгера з лактатом. Необхідна свіжозаморожена плазма і, якщо вона є, додати 25 мл до кожного 1 літра розчину Рінгера з лактатом.
3. Введення нейрохірургом внутрішньошлуночкового дренажу або катетера та продовження зрошення спинномозкової рідини з видаленням рідини через поперековий доступ, приєднаний до закритої дренажної системи. Розчин Рінгера з лактатом потрібно вводити шляхом безперервної інфузії зі швидкістю 150 мл/год або зі швидкістю 75 мл/год, якщо додано свіжозаморожену плазму, як зазначено вище.

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

Застосовуються нижчезазначені заходи, але вони не можуть бути основними:

Фолієву кислоту вводили внутрішньовенно у вигляді болюсної дози 100 мг, а потім вводили зі швидкістю 25 мг/год протягом 24 годин, потім болюсні дози 25 мг кожні 6 годин протягом 1 тижня. Внутрішньовенно вводили 10 г глютамінової кислоти протягом 24 годин з подальшим введенням 500 мг 3 рази на день щодня перорально протягом 1 місяця. Піридоксин вводили у дозі 50 мг кожні 8 годин внутрішньовенною інфузією протягом 30 хвилин. Їх роль у зниженні нейротоксичності нез'ясована.

Вінкристину сульфат є везикантом і може викликати серйозні місцеві реакції або екстравазацію.

Пробка флакона містить сухий натуральний каучук (похідний матеріал латексу), який може викликати алергічні реакції.

Після терапії Вінкристину сульфатом лейкопенія менш вірогідна, ніж у випадку з іншими онколітичними засобами. Зазвичай дозування обмежує нервово-м'язова токсичність, а не токсичність кісткового мозку. Однак, через можливість лейкопенії і лікар, і пацієнт повинні

бути наготові щодо ознак будь-якої ускладнюючої інфекції. Якщо є лейкопенія або ускладнююча інфекція, то введення наступної дози вінкрістину сульфату вимагає ретельного розгляду. Іноді ці інфекції можуть виявитися летальними.

При застосуванні Вінкрістину сульфату також повідомлялося про гостру сечокислу нефропатію, яка може виникнути після застосування онколітичних засобів.

Оскільки Вінкрістину сульфат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, при лейкозах центральної нервової системи можуть знадобитися додаткові засоби та шляхи введення.

Нейротоксичний ефект Вінкрістину сульфату може поєднуватися з іншими нейротоксичними агентами або посилюватися при опроміненні спинного мозку та неврологічних захворюваннях. Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до нейротоксичних ефектів Вінкрістину сульфату.

Як *in vivo*, так і *in vitro* лабораторні дослідження не змогли остаточно продемонструвати, що цей препарат є мутагенним. Фертильність після лікування лише Вінкрістином у випадках злоякісних захворювань у людей не вивчалась. Клінічні звіти пацієнтів чоловічої та жіночої статі, які отримували хіміотерапію із застосуванням кількох препаратів, яка включала Вінкрістин, вказують на те, що азооспермія та аменорея можуть виникати у пацієнтів після статевого дозрівання. У деяких, але не у всіх пацієнтів відновлення відбулося через багато місяців після завершення хіміотерапії. Якщо таке ж лікування призначається пацієнтам у препубертатному віці, ймовірність виникнення постійної азооспермії та аменореї значно менша.

У пацієнтів, які отримували хіміотерапію Вінкрістином у поєднанні з протипухлинними препаратами, відомими як канцерогени, розвинулися вторинні злоякісні новоутворення. Сприяюча роль Вінкрістину в цьому розвитку не була визначена. Жодних доказів канцерогенності після внутрішньочеревного введення шурам та мишам виявлено не було, хоч це дослідження було обмеженим.

Необхідно дотримуватись обережності, щоб уникнути випадкового потрапляння в очі, оскільки Вінкрістину сульфат дуже подразливий і може спричинити виразку рогівки. Око слід негайно і ретельно промити.

Вінкрістин може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час прийому Вінкрістину.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Нейротоксичність Вінкрістину сульфату може поєднуватися з нейротоксичністю ізоніазиду та інших препаратів, що діють на нервову систему.

Після прийому алкалоїдів барвінку повідомлялося про гостру задишку та тяжкий бронхоспазм. Ці реакції найчастіше зустрічалися при застосуванні алкалоїду барвінку в комбінації з мітоміцином-С, і вони можуть бути серйозними при наявній легеневої дисфункції. Початок може бути протягом хвилин або кількох годин після введення барвінку і може виникнути до 2 тижнів після прийому дози мітоміцину. Може виникнути прогресуюча задишка, що вимагає тривалої терапії. Вінкрістин не слід вводити повторно. Повідомлялося, що одночасне пероральне або внутрішньовенне введення комбінації

фенітоїну та протипухлинної хіміотерапії, що включало Вінкрістину сульфат, знижує рівень протисудомного засобу в крові та посилює судомну активність. Хоча внесок алкалоїдів барвінку не встановлений, може знадобитися коригування дози фенітоїну на основі послідовного моніторингу рівня в крові, якщо вони використовуються в комбінації з Вінкрістином.

Потрібно бути обережними пацієнтам, які одночасно приймають препарати, про які відомо, що вони інгібують/індукують метаболізм лікарських засобів ізоферментами печінкового цитохрому P450 підсімейства CYP 3A, або пацієнтам з печінковою дисфункцією. Повідомлялося, що одночасне застосування Вінкрістину сульфату з ітраконазолом або флуконазолом (відомий інгібітор метаболічного шляху) може викликати більш ранній початок та/або посилення вираженості нервово-м'язових побічних реакцій, тому індуктори, такі як звіробій, потрібно застосовувати обережно. Вважається, що ця взаємодія пов'язана з пригніченням метаболізму Вінкрістину.

Коли Вінкрістину сульфат використовується в комбінації з L-аспарагіназою, його потрібно вводити за 12-24 години до введення ферменту, щоб звести до мінімуму токсичність, оскільки введення L-аспарагінази в першу чергу може знизити печінковий кліренс вінкрістину.

Якщо хіміотерапія проводиться разом з променевою терапією через входи, які включають печінку, застосування Вінкрістину слід відкласти до завершення променевої терапії.

Вінкрістину сульфат, очевидно, збільшує клітинне поглинання метотрексату злоякісними клітинами, і цей принцип застосовувався при терапії високими дозами метотрексату.

Повідомлялося про тяжку гепатотоксичність, включаючи венооклюзійну хворобу, у пацієнтів, які отримували комбінацію Вінкрістину та дактиноміцину у випадку карциноми нирки.

4.6 Вагітність, лактація та фертильність

Вагітність

Необхідна обережність при застосуванні всіх онкологічних препаратів під час вагітності. І чоловіки, і жінки, які отримують Вінкрістин, повинні бути проінформовані про потенційний ризик побічних ефектів. Рекомендуються надійні методи контрацепції або утримання.

Вінкрістин може завдати шкоди плоду внаслідок впливу матері або батька, хоч відповідні й добре контрольовані дослідження відсутні. Жінкам репродуктивного віку потрібно рекомендувати уникати вагітності під час прийому Вінкрістину та використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Якщо Вінкрістин використовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніє під час прийому цього лікарського засобу, її слід проінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Дані щодо застосування Вінкрістину сульфату у вагітних жінок відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Годування груддю

Інформації про екскрецію Вінкрістину сульфату у грудне молоко недостатньо. Не можна виключити ризик для грудної дитини. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю чи припинення/утримання від терапії Вінкрістином сульфатом, беручи до уваги користь годування груддю для дитини та користь терапії для жінки.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами
Досліджень з вивченням безпосереднього впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилось.

4.8 Небажані реакції

Повідомлялося про такі побічні реакції:

Інфекції та інвазії: інфекція, сепсис, нейтропенічний сепсис

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): рідко повідомлялося про виникнення вторинних злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували Вінкрестин у поєднанні з іншими протипухлинними препаратами, які, як відомо, є канцерогенними.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія та нейтропенія; Вінкрестин не має постійного або значного впливу на тромбоцити або еритроцити, однак повідомлялося про анемію, гемолітичну анемію та тромбоцитопенію. Якщо тромбоцитопенія присутня на початку лікування Вінкрестину сульфатом, вона може фактично покращитися до появи ремісії кісткового мозку. Клінічними наслідками лейкопенії можуть бути лихоманка, інфекції та сепсис. Були окремі повідомлення про летальні інфекції під час терапії Вінкрестином.

Порушення з боку імунної системи: повідомлялося про рідкісні випадки алергічних реакцій, таких як анафілаксія, висипання та набряк, тимчасово пов'язані з терапією Вінкрестином у пацієнтів, які отримували Вінкрестин як частину схем хіміотерапії з кількома лікарськими засобами.

Ендокринні розлади: у пацієнтів, які отримували Вінкрестин, спостерігалися рідкісні випадки синдрому, пов'язаного з неадекватною секрецією антидіуретичного гормону. При гіпонатріємії спостерігається висока екскреція натрію з сечею; захворювання нирок або надниркових залоз, гіпотензія, зневоднення, азотемія та клінічні набряки відсутні. При нестачі рідини спостерігається поліпшення гіпонатріємії та втрати натрію нирками.

Порушення обміну речовин і харчування: анорексія.

Розлади нервової системи (часто обмежують дозу): невропатичний біль, втрата чутливості, парестезії, утруднення при ходьбі, втрата глибоких сухожильних рефлексів, атаксія, парез, обвисла ступня та паралічі черепних нервів, особливо очні паралічі та параліч гортанного нерва. Часто спостерігається послідовність розвитку нервово-м'язових побічних реакцій. Спочатку можна зіткнутися лише з порушенням чутливості та парестезіями. При продовженні лікування можуть виникнути невропатичні болі, а потім і рухові утруднення. Поки що не було зроблено жодних повідомлень про будь-який засіб, який міг би змінити нервово-м'язові прояви Вінкрестину сульфату. У кількох пацієнтів, які отримували Вінкрестин, повідомлялося про судоми, які часто супроводжуються гіпертензією. Повідомлялося про декілька випадків судом з наступною комою у дітей.

Порушення зору: повідомлялося про транзиторну коркову сліпоту та атрофію зорового нерва зі сліпотою.

Розлади вуха та лабіринту: лікування алкалоїдами барвінку рідко призводило до ушкодження вестибулярного та слухового апарату восьмого черепного нерва. Прояви

включають часткову або повну глухоту, яка може бути тимчасовою або постійною, і труднощі з рівновагою, включаючи запаморочення і ністагм. Особлива обережність необхідна при застосуванні Вінкрістину сульфату в комбінації з іншими засобами, про які відомо, що вони є ототоксичними, такі як онколітики, що містять платину.

Серцеві розлади: комбінації хіміотерапії, які включали Вінкрістин, при застосуванні пацієнтам, які раніше отримували опромінення середостіння, були пов'язані з ішемічною хворобою серця та інфарктом міокарда. Причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

Судинні розлади: виникали гіпертензія та гіпотензія.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: повідомлялося про гостру задишку та тяжкий бронхоспазм після прийому алкалоїдів барвінку. Також повідомлялося про біль у горлі.

Шлунково-кишкові розлади: виникали закрепи, спазми в животі, паралітична непрохідність кишківника, діарея, нудота, блювання, виразка ротової порожнини, некроз та/або перфорація кишківника. Закреп, який може виникнути, добре піддається таким звичайним заходам, як клізми та проносні засоби. Закреп може мати форму ураження верхньої товстої кишки, а пряма кишка може виявитися порожньою при фізичному огляді. Коліковий біль у животі в поєднанні з порожньою прямою кишкою може ввести лікаря в оману. Плоска плівка живота корисна для демонстрації цього стану. Усім пацієнтам, які отримують Вінкрістину сульфат, рекомендується звичайна профілактична схема проти закрепів. Може виникнути паралітична непрохідність кишечника, особливо у маленьких дітей. Непрохідність проходить при тимчасовому припиненні прийому Вінкрістину та при симптоматичному лікуванні. Також повідомлялося про біль у привушній залозі.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, висипання.

Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: повідомлялося про виснаження м'язів, біль у щелепі, біль у кістках, спині, біль у кінцівках та міалгії; біль у цих областях може бути сильним.

Порушення з боку нирок і сечовипускання: виникали поліурія, дизурія та затримка сечі через атонію сечового міхура. Прийом інших препаратів, про які відомо, що вони спричиняють затримку сечі (особливо у літніх людей), слід, по можливості, припинити протягом перших кількох днів після застосування Вінкрістину.

Загальні розлади та реакції у місці введення: лихоманка, головний біль, реакція у місці ін'єкції, шльопаюча хода.

Дослідження: Втрата ваги.

4.9 Передозування

У клінічних випробуваннях було 3 випадки випадкового передозування. Всі вони відбулися у педіатричних пацієнтів, які отримали дозу вориконазолу внутрішньовенно, що в п'ять разів перевищує рекомендовану. Повідомлялося про одну побічну реакцію світлобоязні тривалістю 10 хвилин.

При передозуванні гемодіаліз може сприяти виведенню вориконазолу та бетадекс-сульфобутилового ефіру натрію з організму.

Вориконазол піддається гемодіалізу з кліренсом 121 мл/хв. Засіб для внутрішньовенного

введення, SBECD, піддається гемодіалізу з кліренсом 55 мл/хв. При передозуванні гемодіаліз може допомогти у виведенні вориконазолу та SBECD з організму.

Немає відомого антидоту до вориконазолу.

5. Фармакологічні властивості

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Протипухлинний засіб – алкалоїд барвінку. Код АТХ: L01C A02

Механізм дії

Вінкрисин — протипухлинний препарат широкого спектру протипухлинної дії у людини. Препарат може діяти шляхом мітотичного пригнічення, викликаючи зупинку поділу клітин у метафазі. Препарат є відносно щадним для кісткового мозку, тому його можна використовувати в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами проти раку.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Вінкрисин погано всмоктується при прийомі перорально. Кліренс препарату після швидкої внутрішньовенної ін'єкції відбувається за трифазною схемою розпаду: дуже швидкий крутий спад (альфа-фаза); вузько-середня область (бета-фаза) і набагато довша кінцева область (гамма-фаза). Термінальний період напіввиведення препарату варіюється від 15 до 155 годин.

Тому застосовувати препарат частіше ніж один раз на тиждень, ймовірно, немає необхідності. Вінкрисин в основному виводиться з жовчю.

Було показано, що пацієнти з порушенням функції печінки або жовчовивідних шляхів, що підтверджується підвищенням рівня лужної фосфатази в сироватці крові, мають значно подовжений період напіввиведення Вінкрисину.

6. Фармацевтичні характеристики

6.1 Список допоміжних речовин

Моногідрат лактози ВР/USP (Британська фармакопея/Фармакопея США)
Гідрохлоридна кислота ВР/USP (Британська фармакопея/Фармакопея США)
Гідроксид натрію ВР/USP (Британська фармакопея/Фармакопея США)
Вода для ін'єкцій ВР/USP (Британська фармакопея/Фармакопея США)

6.2 Несумісність

Не рекомендується змішувати Вінкрисину сульфат з будь-яким іншим лікарським засобом і не розбавляти розчинами, які підвищують або знижують рН за межами діапазону від 3,5 до 5,5. Його не можна змішувати ні з чим, крім звичайного фізіологічного розчину.

Фуросемід як у шприці, так і послідовно введений в Y-місце без промивання між ними, призводить до негайного випадання осаду.

6.3 Термін придатності

36 місяців

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі нижче 2⁰ С до 8⁰ С.

Захищати від світла.

6.5 Тип і вміст упаковки

Вінкристину сульфат для ін'єкцій, USP (Фармакопея США) у флаконі, що містить Вінкристину сульфат USP 1 мг/флакон.

6.6 Особливі запобіжні заходи при поводженні з лікарським засобом і його утилізації

Інструкції з використання цитотоксичних речовин

Застосування:

Застосовується тільки кваліфікованим лікарем, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів проти раку, або під його безпосереднім наглядом.

Підготовка (Інструкції)

1. Хіміотерапевтичні засоби повинні готуватися до застосування тільки фахівцями, які пройшли навчання з безпечного використання препарату.
2. Такі дії, як розведення порошку та перенесення на шприци, слід проводити лише у відведеному для цього місці.
3. Персонал, який виконує ці процедури, повинен бути належним чином захищений одягом, рукавичками та щитком для очей.
4. Вагітному персоналу не рекомендується працювати з хіміотерапевтичними засобами.

Забруднення

- a) При попаданні на шкіру або в очі уражену ділянку потрібно промити великою кількістю води або фізіологічного розчину. М'який крем можна використовувати для лікування тимчасового печіння шкіри. При ураженні очей слід звернутися за медичною допомогою.
- b) У разі розливу необхідно надіти рукавички та витерти пролитий матеріал губкою, що зберігається в зоні для цієї мети. Промити ділянку водою двічі. Помістити усі розчини та губки в поліетиленовий пакет, а потім закрити його.

Утилізація

Шприци, упаковку, абсорбуючі матеріали, розчин та будь-який інший забруднений матеріал слід помістити в товстий поліетиленовий пакет або іншу непроникну упаковку і спалити.

7. Власник реєстраційного посвідчення

НАПРОД ЛАЙФ САСНСЕС ПВТ ЛТД

304, Таун Сенте, 3-й поверх,

Андхері курла роуд,

Андхері (Е)
Мумбай 400 059,
Махараштра, ІНДІЯ.

8. Номер(и) реєстраційного посвідчення

Підлягає виділенню

9. Дата першої реєстрації або перереєстрації

Підлягає виділенню

10. Дата оновлення тексту

Не застосовується

Контактні дані компанії

Телефон: +91 22 40939000

Веб-сайт: www.naprodgroup.com

Факс: +91 22 40939060

Адреса

Напрод Лайф Саєнсес Пвт Лтд 304, Таун Сенте, 3-й поверх, Андхері курла роуд,
Андхері (Е), Мумбай - 400059,
Махараштра, ІНДІЯ

UA / 19293 / 01 / 01
 Big 08.04.2022

120 mm

270 mm

PHARMA CODE
 1234

For the use only of Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

ARTWORK CODE ITEM CODE

Vincristine Sulfate for Injection USP

Lyophilised

WARNING

It is extremely important that the IV needle or catheter be properly positioned before injection. Leakage into surrounding tissue may cause considerable irritation. This preparation is for IV use only. Intrathecal use usually results in death.

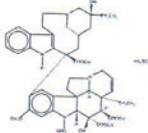
COMPOSITION:

Each vial contains
 Vincristine Sulfate USP 1mg/2mg/5mg

DESCRIPTION

Vincristine Injection is the salt of an alkaloid obtained from a common flowering herb, the periwinkle plant (*Vinca rosea* Linn.). Originally known as leurocristine, it has also been referred to as LCR and VCR. It contains Lactose monohydrate and Water for Injection as excipients.

The molecular formula for Vincristine Sulphate is $C_{46}H_{58}N_{10}O_{14} \cdot H_2SO_4$. It has a molecular weight of 823.04. The structural formula is as follows:



CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacodynamics

The mode of action of vincristine has not been completely delineated. Evidence is available from in vitro studies that vincristine inhibits spindle formation and is associated with the reversible binding of vincristine to spindle proteins in the S phase. Vincristine has also been found to interfere with RNA synthesis. It has also been shown to stop cell reproduction in metaphase, but it is not known if this effect is related to the above actions.

Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

With in 15 to 30 minutes following I.V. administration greater than 90% of the drug is distributed from blood to tissue where it remains tightly, but not irreversibly bound. Penetration across blood-brain barrier is poor.

Metabolism and Excretion

Following the rapid I.V. administration of vincristine, a triphasic elimination pattern is seen with half-lives of 5 minutes, 2.3 hours and 85 ± 69 hours, respectively. Large interpatient variation occurs in both the terminal elimination half-life and the volume of distribution of vincristine. Vincristine is excreted mainly by way of the liver with about 80% of the dose being recovered in the feces and 10 to 20% in urine. Hepatic dysfunction may alter elimination kinetics and augment toxicity.

INDICATIONS

In the treatment of acute leukemia. It has also been used in combination with other antineoplastic drugs in Hodgkin's disease, soft-tissue sarcoma, bony-tissue sarcoma, sarcomas of specialized structures, breast cancer, small cell cancer of the lung, cancer of the uterine cervix, malignant melanoma, colorectal cancer, non-Hodgkin's lymphoma and Wilms' tumor. Vincristine should be considered for use with other oncolytic agents in the treatment of neuroblastoma, osteogenic sarcoma, Ewing's sarcoma, rhabdomyosarcoma, embryonal carcinoma of the ovaries and rhabdomyosarcoma of the uterus.

CONTRAINDICATIONS

Patients with the demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth syndrome should not be given Vincristine Injection.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Extreme care must be used in calculating and

administering the dose of Vincristine Injection since overdosage may have serious or fatal outcome. Vincristine Injection is administered intravenously at weekly intervals. Injection solution either directly in to a vein or in to the tubing of a running IV infusion. Injection may be completed in about 1 minute.

Adults: 1.4mg/m²

Children: The usual dosage of Vincristine Injection for children 2mg/m². For children weighing 10kg or less or having a body surface area of less than 1m² the dose should be 0.05mg/kg once a week.

Hepatic function impairment: A 50% reduction in the dose is recommended for patients having a direct serum bilirubin value greater than 3mg/dl.

Extravasation: It is extremely important that the intravenous needle or catheter be properly positioned before any Vincristine Injection is injected. Leakage into surrounding tissue during intravenous administration of Vincristine Injection may cause considerable irritation. If extravasation occurs the injection should be discontinued immediately and any remaining portion of the dose should then be introduced into another vein. Local injection of hyaluronidase and the application of moderate heat to the area of leakage help disperse the drug and are thought to minimize discomfort and the possibility of cellulitis.

Vincristine should not be administered to patients receiving radiation therapy through ports that include the liver.

When vincristine is used in combination with L-asparaginase, it should be given 12 to 24 hours prior to administration of the enzyme in order to minimize toxicity because L-asparaginase may reduce hepatic clearance of vincristine.

Reconstitution

Vincristine Injection USP is reconstituted with 10 ml of sodium chloride injection IP (0.9%w/v) and used immediately after preparation. Vincristine injection should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Compatibility: Do not dilute in solutions that raise or lower the pH outside the range of 3.5 to 5.5. Do not mix with anything other than normal saline or glucose in water.

ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity: Rare cases of allergic-type reactions, such as anaphylaxis, rash and edema, that are related to vincristine therapy have been reported in patients receiving vincristine as a part of multidrug chemotherapy regimens.

Gastrointestinal: Constipation, abdominal cramps, weight loss, nausea, vomiting, oral ulceration, diarrhoea, paralytic ileus, intestinal necrosis, and/or perforation, and anorexia have occurred.

Genitourinary: Polyuria, dysuria, and urinary retention due to bladder atony have occurred. Other drugs known to cause urinary retention (particularly in the elderly) should, if possible be discontinued for the first few days following administration of Vincristine Injection.

Cardiovascular: Hypertension and hypotension have occurred.

Neurologic: Frequently there is a sequence to the development of neuromuscular side effects. Initially, only sensory impairment and paresthesia may be encountered. With continued treatment, neuritic pain and, later motor difficulties may occur. There have been no reports made of any agent that can reverse the neuromuscular manifestations that may accompany therapy with Vincristine Injection.

Loss of deep tendon reflexes, foot drop ataxia and paralysis have been reported with continued

Vincristine Sulfate Inj. DS (General Export)
 Unfold Size: 120 x 270 mm (Front)
 Folds: (VF-VF) Zig Zag - VF - VF
 Folded Size: 120 x 22.5mm
 Paper: 40 GSM Bible Paper
 Color: Black Text on White Paper
 Artwork Code: XXXXXXXXX
 Item Code: XXXXXXX
 Pharma Code: XXXX

Mapred Packaging Development:

Artwork prepared by: Received from party		PP No.: XXXXXXXXXX	
Artwork Approval Date:		PP Date: XXXXXXXXX	
Artwork Dept.	QA Dept.	Wip. Dept.	P. O. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

120 mm

270 mm

administration. Cranial nerve manifestation, including isolated paresis and/or paralysis of muscles controlled by cranial motor nerves, may occur in the absence of motor impairment elsewhere. Extraocular and laryngeal muscles are most commonly involved. Jaw pain, pharyngeal pain, parotid gland pain, bone pain, back pain, limb pain and myalgias have been reported; pain in these areas may be severe. Convulsions, frequently with hypertension, have been reported in a few patients receiving Vincristine Injection. Several instances of convulsions followed of convulsions followed by coma have been reported in children. Transient cortical blindness and optic atrophy with blindness have been reported.

Endocrine: Rare occurrences of a syndrome attributable to inappropriate antidiuretic hormone secretion have been observed in patients treated with Vincristine Injection. This syndrome is characterized by high urinary sodium excretion in the presence of hyponatremia renal or adrenal disease hypotension, dehydration, azotemia and clinical edema are absent. With fluid deprivation improvement occurs in the hyponatremia and in the renal loss of sodium.

Hematologic: Vincristine Injection does not appear to have any constant or significant effect on the platelets or red blood cells. Serious bone marrow depression is usually not a major dose-limiting event. However, anemia, leucopenia, if present when therapy with Vincristine Injection is begun, may actually improve before the appearance of marrow remission.

Skin: Alopecia and rash have been reported.

Other: Fever and headache have occurred.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

This preparation is for intravenous use only. The intrathecal administration of Vincristine Injection is fatal. Vincristine Injection therapy does not normally result in leucopenia. Neuromuscular rather than bone-marrow toxicity is usually the dose-limiting factor. However, because of the possibility of leucopenia both physician and patient should remain alert for signs of any complicating infection. Although pre-existing leucopenia does not necessarily contraindicate the administration of Vincristine Injection, the appearance of leucopenia during treatment warrants careful consideration before giving the next dose. Similarly, Vincristine Injection should be used with caution in patients with malignant infiltration of bone marrow. Acute uric acid nephropathy, which may occur after the administration of oncologic agents, has also been reported with Vincristine Injection. Routine use of laxatives and enemas is recommended to ensure regular bowel function. As Vincristine Injection is excreted principally by the liver, it may be necessary to reduce initial doses in the presence of significantly impaired hepatic or biliary function. When chemotherapy is being given in conjunction with radiation therapy through portals, which include the liver, the use of Vincristine Injection should be delayed until radiation therapy has been completed.

If central nervous system leukaemia is diagnosed additional therapy may be required, since Vincristine Injection does not appear to cross the blood-brain barrier in adequate amounts.

Particular attention should be given to dosage and neurological side effects if Vincristine Injection is administered to patients with preexisting neuromuscular disease and when other drugs with neurotoxic potential are also being used.

Acute shortness of breath and severe bronchospasm have been reported following the administration of vinca alkaloids. These reactions have been encountered most frequently when used in combination with mitomycin-C. The onset may be within minutes, or several hours after the drug is injected and may occur upto two weeks following the dose of mitomycin.

Care must be taken to avoid contamination of the eye with concentrations of Vincristine Injection used clinically. If accidental contamination occurs, severe irritation (or, if the drug was delivered under pressure, even corneal ulceration) may result. The eye should be washed immediately and thoroughly.

Usage in Pregnancy: Caution is necessary with the use of all oncologic drugs during pregnancy. Information on the use of Vincristine Injection during pregnancy is very limited. Although no abnormalities of the human fetus have been reported with Vincristine Injection have shown teratogenicity. This product should not be administered to patients who are pregnant or to mothers who are breast feeding, unless the potential benefits clearly outweigh the risks.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
Neither in vivo nor in vitro laboratory tests have conclusively demonstrated the mutagenicity of this product.

Fertility following treatment with Vincristine Injection alone for malignant disease has not been studied in human. Vincristine Injection indicate that azoospermia and amenorrhea can occur in postpubertal patients.

Patients who received Vincristine Injection chemotherapy in combination with anticancer drugs known to be carcinogenic have developed secondary malignancies. The contributing role of Vincristine Injection in this development has not been determined.

DRUG INTERACTIONS

Digoxin: Combination chemotherapy (including Vincristine Injection) may decrease digoxin plasma levels and renal excretion.

L-asparaginase: Administering L-asparaginase first may reduce the hepatic clearance of Vincristine Injection. Therefore, when used in combination, Vincristine Injection should be given 12 to 24 hours before L-asparaginase administration to minimise toxicity.

Mitomycin-C: Acute pulmonary reactions may occur.

Phenytoin: Combination chemotherapy (including vincristine) may reduce phenytoin plasma levels, requiring increased dosage to maintain therapeutic plasma level.

OVERDOSAGE

Side-effects following the use of Vincristine Injection are dose-related. Therefore, following administration of more than the recommended dose, patients can be expected to experience these effects in an exaggerated fashion.

Treatment:

Supportive care should include:

- a) prevention of side-effects that result from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. (This includes restriction of fluid intake and perhaps the use of a diuretic acting on the loop of Henle and distal tubule);
- b) administration of anticonvulsants;
- c) monitoring the patients cardiovascular system and
- d) daily blood counts for guidance in transfusion requirements.

STORAGE

Store between 2° C and 8° C. Protect from light.

PRESENTATION

Vincristine Sulfate for Injection USP is available in a vial containing Vincristine Sulfate USP 1mg/vial, 2mg/vial and 5mg/vial.



Manufactured in India by :
Naprod Life Sciences Pvt. Ltd.
304, Town Centre, Andheri - Kurla Road,
Andheri (E), Mumbai - 400 059,
Works : G-17/1, M.I.D.C.,
Bokar, Dist. - Thane (INDIA).

120 x 270mm

Vincristine Sulfate Inj. DS (General Export)

Unfold Size: 120 x 270 mm (Back)

Folds: (VF-VF) Zig Zag - VF - VF

Folded Size: 120 x 22.5mm

Paper: 40 GSM Bible Paper

Color: Black Text on White Paper

Artwork Code: XXXXXXXX

Item Code: XXXXXX

Pharma Code: XXXX

Naprod Packaging Development:

Artwork prepared by: Received from party		PP No.: XXXXXXXXXXXXXXXXX	
Artwork Approval Date:		PP Date: XXXXXXXX	
Artwork Dept.	RA Dept.	Mfg. Dept.	P. D. Dept.
Production Dept.	QC Dept.	QA Dept.	Plant Head

UA/19293/02/02
big 08.04.2022

Summary of Product Characteristics for

Vincristine for Injection 1mg/vial

1. Name of the medicinal product

Vincristine for Injection 1mg/vial

2. Qualitative and quantitative composition

Vincristine Sulphate for Injection USP
(Lyophilised)

Each vial contains:

Vincristine Sulphate USP....1mg

3. Pharmaceutical form

A White to yellowish white lyophilized mass.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Vincristine sulfate is used either alone or in conjunction with other oncolytic drugs for the treatment of:

1. Leukaemias, including acute lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukaemia, acute myelogenous leukaemia and blastic crisis of chronic myelogenous leukaemia.
2. Malignant lymphomas, including Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas.
3. Multiple myeloma.
4. Solid tumours, including breast carcinoma, small cell bronchogenic carcinoma, head and neck carcinoma and soft tissue sarcomas.
5. Paediatric solid tumours, including Ewing's sarcoma, embryonal rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Wilms' tumour, retinoblastoma and medulloblastoma.
6. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Patients with true ITP refractory to splenectomy and short-term treatment with adrenocortical steroids may respond to vincristine but the medicinal product is not recommended as primary treatment of this disorder. Recommended weekly doses of vincristine given for 3 to 4 weeks have produced permanent remissions in some patients. If patients fail to respond after 3 to 6 doses, it is unlikely that there will be any beneficial results with additional doses.

4.2 Posology and method of administration

Extreme care must be used in, calculating and administering the dose of Vincristine Injection since overdosage may have serious or fatal outcome. Vincristine Injection is administered intravenously at weekly intervals. Injection solution either directly in to a vein or in to the tubing of a running IV infusion. Injection may be completed in about 1 minute.

Adults: 1.4mg/m²

Children: The usual dosage of Vincristine Injection for children 2mg/m². For children weighing 10kg or less or having a body surface area of less than 1m the dose should be 0.05mg/kg once a week.

Hepatic function impairment: A 50% reduction in the dose is recommended for patients having a direct serum bilirubin value greater than 3mg/dl.

Extravasation: It is extremely important that the intravenous needle or catheter be properly positioned before any Vincristine Injection is injected. Leakage into surrounding tissue during intravenous administration of Vincristine Injection may cause considerable irritation. If extravasation occurs the injection should be discontinued immediately and any remaining portion of the dose should then be introduced into another vein. Local injection of hyaluronidase and the application of moderate heat to the area of leakage help disperse the drug and are thought to minimize discomfort and the possibility of cellulitis.

Vincristine should not be administered to patients receiving radiation therapy through ports that include the liver. When vincristine is used in combination with Lasparaginase, it should be given 12 to 24 hours prior to administration of the enzyme in order to minimize toxicity because L-asparaginase may reduce hepatic clearance of vincristine.

Reconstitution: Vincristine injection USP is reconstituted with 10 ml of sodium chloride injection IP (0.9%w/v) and used immediately after preparation. Vincristine injection should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Compatibility: Do not dilute in solutions that raise or lower the pH outside the range of 3.5 to 5.5. Do not mix with anything other than normal saline or glucose in water.

4.3 Contraindications

Intrathecal administration of vincristine sulfate is usually fatal.

Hypersensitivity to vincristine sulfate or to any of the excipients listed.

Patients with the demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth syndrome should not be given vincristine.

Careful notice should also be given to those conditions listed in section 4.4 .

4.4 Special warnings and precautions for use

This preparation is for intravenous use only. It should be administered by physicians experienced in the administration of vincristine sulfate. Vincristine sulfate should not be given by intrathecal, intramuscular or subcutaneous injection. The intrathecal administration of vincristine sulfate usually results in death.

Syringes containing this product should be labelled 'VINCRISTINE FOR INTRAVENOUS USE ONLY. FATAL IF GIVEN BY OTHER ROUTES'.

Emergency Treatment of accidental intrathecal administration:

After inadvertent intrathecal administration, immediate neurosurgical intervention is required in order to prevent ascending paralysis leading to death. In a very small number of patients, life-threatening paralysis and subsequent death was averted but resulted in devastating neurological sequelae, with limited recovery afterwards.

Based on the published management of these survival cases, if vincristine is mistakenly given by the intrathecal route, the following treatment should be initiated **immediately after the injection**:

1. Removal of as much CSF as is safely possible through the lumbar access.
2. Insertion of an epidural catheter into the subarachnoid space via the intervertebral space above initial lumbar access and CSF irrigation with lactated Ringer's solution. Fresh frozen plasma should be requested and, when available, 25 ml should be added to every 1 litre of lactated Ringer's solution.
3. Insertion of an intraventricular drain or catheter by a neurosurgeon and continuation of CSF irrigation with fluid removal through the lumbar access connected to a closed drainage system. Lactated Ringer's solution should be given by continuous infusion at 150 ml/h, or at a rate of 75 ml/h when fresh frozen plasma has been added as above.

The rate of infusion should be adjusted to maintain a spinal fluid protein level of 150 mg/dl.

The following measures have also been used in addition but may not be essential:

Folinic acid has been administered intravenously as a 100 mg bolus and then infused at a rate of 25 mg/h for 24 hours, then bolus doses of 25 mg 6-hourly for 1 week. Intravenous administration of glutamic acid 10 g over 24 hours, followed by 500 mg three times daily by mouth for one month. Pyridoxine has been given at a dose of 50 mg 8 hourly by intravenous infusion over 30 minutes. Their roles in the reduction of neurotoxicity are unclear.

Vincristine sulfate is a vesicant and may cause severe local reaction or extravasation.

The vial stopper contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions.

Leucopenia is less likely following therapy with vincristine sulfate than is the case with other oncolytic agents. It is usually neuromuscular rather than bone marrow toxicity that limits dosage. However, because of the possibility of leucopenia, both physician and patient should remain alert for signs of any complicating infection. If leucopenia or a complicating infection is present, then administration of the next dose of vincristine sulfate warrants careful consideration. On occasions, these infections may prove fatal.

Acute uric acid nephropathy, which may occur after administration of oncolytic agents, has also been reported with vincristine sulfate.

As vincristine sulfate penetrates the blood-brain barrier poorly, additional agents and routes of administration may be required for central nervous system leukaemias.

The neurotoxic effect of vincristine sulfate may be additive with other neurotoxic agents or increased by spinal cord irradiation and neurological disease. Elderly patients may be more susceptible to the neurotoxic effects of vincristine sulfate.

Both in vivo and in vitro laboratory tests have failed to demonstrate conclusively that this product is mutagenic. Fertility following treatment with vincristine alone for malignant disease has not been studied in humans. Clinical reports of both male and female patients who received multiple-agent chemotherapy that

included vincristine indicate that azoospermia and amenorrhoea can occur in post pubertal patients. Recovery occurred many months after completion of chemotherapy in some but not all patients. When the same treatment is administered to prepubertal patients, it is much less likely to cause permanent azoospermia and amenorrhoea.

Patients who received vincristine chemotherapy in combination with anticancer drugs known to be carcinogenic have developed second malignancies. The contributing role of vincristine in this development has not been determined. No evidence of carcinogenicity was found following intraperitoneal administration in rats and mice, although this study was limited.

Care should be exercised to avoid accidental contamination of the eyes as vincristine sulfate is highly irritant and can cause corneal ulceration. The eye should be washed immediately and thoroughly.

Vincristine can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving vincristine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The neurotoxicity of vincristine sulfate may be additive with that of isoniazid and other drugs acting on the nervous system.

Acute shortness of breath and severe bronchospasm have been reported following the administration of vinca alkaloids. These reactions have been encountered most frequently when the vinca alkaloid was used in combination with mitomycin-C and may be serious when there is pre-existing pulmonary dysfunction. The onset may be within minutes or several hours after the vinca is administered and may occur up to 2 weeks following the dose of mitomycin. Progressive dyspnoea, requiring chronic therapy, may occur. Vincristine should not be re-administered.

The simultaneous oral or intravenous administration of phenytoin and antineoplastic chemotherapy combinations, that included vincristine sulfate, have been reported to reduce blood levels of the anticonvulsant and to increase seizure activity. Although the contribution of the vinca alkaloids has not been established, dosage adjustment of phenytoin, based on serial blood level monitoring, may need to be made when it is used in combination with vincristine.

Caution should be exercised in patients concurrently taking drugs known to inhibit/induce drug metabolism by hepatic cytochrome P450 isoenzymes in the CYP 3A subfamily, or in patients with hepatic dysfunction. Concurrent administration of vincristine sulfate with itraconazole or fluconazole (known inhibitor of the metabolic pathway) have been reported to cause an earlier onset and/or an increased severity of neuromuscular side-effects, inducers like St. John's wort should be given cautiously. This interaction is presumed to be related to inhibition of the metabolism of vincristine.

When vincristine sulfate is used in combination with L-asparaginase, it should be given 12 to 24 hours before administration of the enzyme in order to minimise toxicity, since administering L-asparaginase first may reduce hepatic clearance of vincristine.

When chemotherapy is being given in conjunction with radiation therapy through portals which include the liver, the use of vincristine should be delayed until radiation therapy has been completed.

Vincristine sulfate appears to increase the cellular uptake of methotrexate by malignant cells and this principle has been applied in high-dose methotrexate therapy.

Severe hepatotoxicity, including veno-occlusive disease has been reported in patients treated with a combination of vincristine and dactinomycin for renal carcinoma.

4.6 Pregnancy, lactation and Fertility

Pregnancy

Caution is necessary with the use of all oncolytic drugs during pregnancy. Both men and women receiving vincristine should be informed of the potential risk of adverse effects. Reliable methods of contraception or abstinence are recommended.

Vincristine can cause foetal harm following maternal or paternal exposure, although there are no adequate and well-controlled studies. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving vincristine and use effective contraception during treatment.

If vincristine is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving this medicinal product she should be informed of the potential hazard to the foetus.

There are no or limited amount of data from the use of vincristine sulfate in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Breast-feeding

There is insufficient information on the excretion of vincristine sulfate in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from vincristine sulfate therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The following adverse reactions have been reported:

Infections and infestations: Infection, sepsis, neutropenic sepsis

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps): The occurrence of secondary malignancies has been reported rarely in patients treated with vincristine in association with other anticancer drugs known to be carcinogenic.

Blood and lymphatic system disorders: Leukopenia and neutropenia; vincristine does not appear to have any constant or significant effect upon the platelets or the red blood cells, however, anaemia, haemolytic anaemia and thrombocytopenia have been reported. If thrombocytopenia is present when treatment with vincristine sulfate is begun, it may actually improve before the appearance of marrow remission. Clinical consequences of leukopenia may be fever, infections and sepsis. There have been occasional reports of fatal infections during vincristine therapy.

Immune system disorders: Rare cases of allergic-type reactions, such as anaphylaxis, rash and oedema, temporally related to vincristine therapy have been reported in patients receiving vincristine as a part of multi-drug chemotherapy regimens.

Endocrine disorders: Rare occurrences of a syndrome attributable to inappropriate anti-diuretic hormone secretion have been observed in patients treated with vincristine. There is a high urinary sodium excretion in the presence of hyponatraemia; renal or adrenal disease, hypotension, dehydration, azotaemia and

clinical oedema are absent. With fluid deprivation, improvement occurs in the hyponatraemia and in the renal loss of sodium.

Metabolism and nutrition disorders: Anorexia.

Nervous system disorders (often dose limiting): Neuritic pain, sensory loss, paraesthesia, difficulty in walking, loss of deep tendon reflexes, ataxia, paresis, foot drop and cranial nerve palsies, especially ocular palsies and laryngeal nerve paralysis. Frequently, there appears to be a sequence in the development of neuromuscular side effects. Initially, one may encounter only sensory impairment and paraesthesia. With continued treatment, neuritic pain may appear and later, motor difficulties. No reports have yet been made of any agent that can reverse the neuromuscular manifestations of vincristine sulfate. Convulsions, frequently with hypertension, have been reported in a few patients receiving vincristine. Several instances of convulsions followed by coma have been reported in children.

Eye disorders: Transient cortical blindness and optic atrophy with blindness have been reported.

Ear and labyrinth disorders: Treatment with vinca alkaloids has resulted rarely in both vestibular and auditory damage to the eighth cranial nerve. Manifestations include partial or total deafness, which may be temporary or permanent, and difficulties with balance, including dizziness, nystagmus and vertigo. Particular caution is warranted when vincristine sulfate is used in combination with other agents known to be ototoxic, such as the platinum-containing oncolytics.

Cardiac disorders: Chemotherapy combinations which have included vincristine, when given to patients previously treated with mediastinal radiation, have been associated with coronary artery disease and myocardial infarction. Causality has not been established.

Vascular disorders: Hypertension and hypotension have occurred.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Acute shortness of breath and severe bronchospasm have been reported following the administration of vinca alkaloids. Pharyngeal pain has also been reported.

Gastro-intestinal disorders: Constipation, abdominal cramps, paralytic ileus, diarrhoea, nausea, vomiting, oral ulceration, intestinal necrosis and/or perforation have occurred. The constipation which may be encountered responds well to such usual measures as enemas and laxatives. Constipation may take the form of upper colon impaction and the rectum may be found to be empty on physical examination. Colicky abdominal pain, coupled with an empty rectum, may mislead the clinician. A flat film of the abdomen is useful in demonstrating this condition. A routine prophylactic regimen against constipation is recommended for all patients receiving vincristine sulfate. Paralytic ileus may occur, particularly in young children. The ileus will reverse itself upon temporary discontinuance of vincristine and with symptomatic care. Parotid gland pain has also been reported.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Alopecia, rash.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Muscle wasting, jaw pain, bone pain, back pain, limb pain and myalgias have been reported; pain in these areas may be severe.

Renal and urinary disorders : Polyuria, dysuria and urinary retention due to bladder atony have occurred. Other drugs known to cause urinary retention (particularly in the elderly) should, if possible, be discontinued for the first few days following administration of vincristine.

General disorders and administration site conditions: Fever, headache, injection site reaction, slapping gait.

Investigations: Weight loss.

4.9 Overdose

There were 3 cases of accidental overdose, in clinical trial. All occurred in paediatric patients, who received up to five times the recommended intravenous dose of voriconazole. A single adverse reaction of photophobia of 10 minutes duration was reported.

In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole and betadex sulfobutyl ether sodium from the body.

Voriconazole is haemodialysed with a clearance of 121 ml/min. The intravenous vehicle, SBECD is haemodialysed with a clearance of 55 ml/min. In an overdose, haemodialysis may assist in the removal of voriconazole and SBECD from the body

There is no known antidote to voriconazole.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agent - vinca alkaloid. ATC Code: L01C A02

Mechanism of action

Vincristine is an antineoplastic drug with broad-spectrum anti-tumor activity in man. The drug may act by mitotic inhibition, causing an arrest of cell division in metaphase. The drug is relatively marrow-sparing and is thus suitable for use in combination with other cancer chemotherapeutic agents.

5.2 Pharmacokinetic properties

Vincristine is poorly absorbed orally. The clearance of the drug after rapid intravenous injection follows a triphasic decay pattern: a very rapid steep descent (alpha phase); a narrow-middle region (beta-phase) and a much longer terminal region (gamma phase). The terminal phase half-life of the drug varies from 15-155 hours.

Dosing with the drug more frequently than once weekly is therefore probably unnecessary.

Vincristine is primarily excreted by the biliary route.

Patients with impaired hepatic or biliary function, as evidenced by a raised serum alkaline phosphatase, have been shown to have a significantly prolonged vincristine elimination half-life.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Lactose Monohydrate BP/USP

Hydrochloride Acid BP/USP

Sodium Hydroxide BP/USP

Water for Injection BP/USP

6.2 Incompatibilities

It is not recommended that vincristine sulfate should be mixed with any other drug and should not be diluted in solutions that raise or lower the pH outside the range 3.5 to 5.5. It should not be mixed with anything other than normal saline.

Furosemide both in syringe and injected sequentially into Y-site with no flush between, results in immediate precipitation.

6.3 Shelf life

36 Months

6.4 Special precautions for storage

Store below 2°C to 8°C.
Protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Vincristine Sulfate for Injection USP is available in a vial containing Vincristine Sulfate USP 1mg/vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Cytotoxic Handling Guidelines

Administration:

Should be administered only by or under the direct supervision of a qualified physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.

Preparation (Guidelines)

1. Chemotherapeutic agents should be prepared for administration only by professionals who have been trained in the safe use of preparation.
2. Operations such as reconstitution of powder and transfer to syringes should be carried out only in the designated area.
3. The personnel carrying out these procedures should be adequately protected with clothing, gloves and eye shield.
4. Pregnant personnel are advised not to handle chemotherapeutic agents.

Contamination

- a) In the event of contact with the skin or eyes, the affected area should be washed with copious amounts of water or normal saline. A bland cream may be used to treat the transient stinging of skin. Medical advice should be sought if the eyes are affected.
- b) In the event of spillage, operators should put on gloves and mop the spilled material with a sponge kept in the area for that purpose. Rinse the area twice with water. Put all solutions and sponges into a plastic bag and then seal it.

Disposal

Syringes, containers, absorbent materials, solution and any other contaminated material should be placed in a thick plastic bag or other impervious container and incinerated.

7. Marketing authorisation holder

NAPROD LIFE SCIENCES PVT.LTD.

304, Town Centre, 3rd floor,

Andheri kurla road,

Andheri (E)

Mumbai 400 059,

Maharashtra, INDIA.

8. Marketing authorisation number(s)

To be allotted

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

To be allotted

10. Date of revision of the text

Not Applicable

Company Contact Details

Telephone: +91 22 40939000

Website: www.naprodgroup.com

Fax: +91 22 40939060

Address

Naprod Life Sciences Pvt.Ltd.

304, Town Centre, 3rd floor,

Andheri-Kurla Road,

Andheri (E),

Mumbai – 400059,

Maharashtra, INDIA