

	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1
	ВИНОРЕЛБИН, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ 10 МГ/МЛ	

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке

1.3.1.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, составленный в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Винорелбин, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винорелбин.

Каждый миллилитр концентрата содержит 10 мг винорелбина (в виде винорелбина тартрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Винорелбин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- немелкоклеточного рака легкого;
- метастатического рака молочной железы;
- рака предстательной железы, резистентного к гормонотерапии (в комбинации с малыми дозами пероральных глюкокортикостероидов).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Немелкоклеточный рак легкого и распространенный рак молочной железы

При монотерапии доза препарата составляет 25-30 мг/м² один раз в неделю.

Режим комбинированной химиотерапии

При полихимиотерапии применяется обычная доза (25-30 мг/м² поверхности тела), но частота применения снижается: например, препарат вводится в 1-й и 5-й день или 1-й и 8-й день каждые три недели; частота введения определяется протоколом лечения.

Рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии

Стандартная доза препарата составляет 30 мг/м² поверхности тела в дни 1 и 8 каждые 3 недели в сочетании с ежедневным приемом пероральных глюкокортикостероидов в низких дозах (например, гидрокортизон в дозе 40 мг/день).

Коррекция режима дозирования при гематологической токсичности

При снижении абсолютного числа нейтрофилов < 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов < 100 000 клеток/мкл крови очередное введение препарата Винорелбин откладывают до восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов ≥ 100 000

клеток/мкл.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Однако нельзя исключать повышенную чувствительность к препарату у некоторых пациентов. Возраст не оказывает влияния на фармакокинетику винорелбина (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика винорелбина не изменяется у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью. Тем не менее, в качестве меры предосторожности рекомендуется снизить дозу до 20 мг/м² и проводить тщательный гематологический мониторинг у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку почечная экскреция винорелбина незначительна, фармакокинетическое обоснование для снижения дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность винорелбина у детей не установлена, поэтому его применение в этой группе не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Способ применения

Препарат предназначен только для внутривенного введения!

Инtrateкальное введение винорелбина может привести к летальному исходу!

Введение осуществляется непосредственно после разведения в течение 6-10 минут.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Перед введением препарат необходимо развести согласно инструкции, представленной в разделе 6.6. После введения препарата вену необходимо промыть, введя дополнительно не менее 250 мл изотонического раствора. Следует соблюдать время введения препарата (6-10 мин), так как увеличение времени инфузии повышает риск раздражения вены.

Перед началом введения винорелбина чрезвычайно важно убедиться, что инъекционная игла должным образом введена в вену. Попадание лекарственного препарата в окружающие ткани может вызвать значительное местное раздражение. В таком случае необходимо прекратить введение, промыть вену физиологическим раствором и удалить как можно большее количество экстравазата. Оставшуюся часть лекарственного препарата следует ввести в другую вену. Применение умеренного тепла облегчает диффузию вещества и, по-видимому, снижает риск развития гиподермита. В случае выхода лекарственного препарата из сосуда в ткани следует немедленно ввести внутривенно глюкокортикоиды, чтобы снизить риск возникновения флебита.

Перед применением следует визуально проверить раствор для инфузий на наличие частиц или изменение цвета.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к винорелбину, виналкалоидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Количество нейтрофилов в крови $<1\ 500/\text{мм}^3$;
- Тяжелое инфекционное заболевание, текущее или перенесенное в течение последних двух недель;
- Количество тромбоцитов в крови $<100\ 000/\text{мм}^3$;
- В комбинации с вакциной от желтой лихорадки (см. раздел 4.5);
- Беременность и период лактации (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- ишемическая болезнь сердца в анамнезе;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием сильных ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4.

Особые указания

Препарат предназначен исключительно для внутривенного введения.

Инtrateкальное введение категорически запрещено, так как это приводит к летальному исходу!

Винорелбин следует применять только под строгим наблюдением врача с опытом лечения противоопухолевыми препаратами.

Поскольку главным риском, ассоциированным с применением винорелбина, является угнетение кроветворной системы, лечение должно сопровождаться тщательным гематологическим мониторингом (определением уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов) перед каждой новой инфузией.

Дозолимитирующим токсическим эффектом является нейтропения. Кумулирования гемотоксичности не отмечено. Наименьшее число нейтрофилов наблюдается на 7-14 день после начала терапии. Восстановление происходит в течение 5-7 последующих дней.

При снижении количества нейтрофилов менее $1\ 500/\text{мм}^3$ и/или количества тромбоцитов менее $100\ 000/\text{мм}^3$ лечение следует приостановить до нормализации этих показателей.

При подозрении или появлении симптомов инфекционного заболевания следует обследовать пациента и оценить соотношение пользы и риска при принятии решения о введении препарата.

Меры предосторожности

Необходимо принять специальные меры предосторожности при назначении винорелбина пациентам с ишемической болезнью сердца в анамнезе (см. раздел 4.8).

Фармакокинетика винорелбина не изменяется у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 5.2). Рекомендации по коррекции дозы в этой группе пациентов приведены в разделе 4.2.

Поскольку почечная экскреция незначительна, фармакокинетическое обоснование для снижения дозы винорелбина у пациентов с нарушениями функции почек отсутствует (см. раздел 4.2 и 5.2).

Не следует сочетать химиотерапию винорелбином с лучевой терапией, если в область облучения попадает печень.

Противопоказано применение винорелбина с вакциной против желтой лихорадки, и не рекомендуется его одновременное применение с другими живыми ослабленными вакцинами.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении винорелбина с сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, так как они оказывают влияние на концентрацию винорелбина в плазме крови. Не рекомендуется совместное применение винорелбина с фенитоином (как и других цитотоксических препаратов) и с итраконазолом (как и других винкаалкалоидов) (см. раздел 4.5).

Следует избегать любых контактов лекарственного препарата с глазами, существует риск развития острого воспаления и даже изъязвления роговицы, если он попадает туда под давлением. При любом контакте требуется немедленно промыть глаза раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) и обратиться к офтальмологу.

Сообщалось о легочной токсичности, включая тяжелый острый бронхоспазм, интерстициальные заболевания легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), возникающие при внутривенном пути введения винорелбина. Среднее время до начала ОРДС после введения винорелбина составляло одну неделю (от 3 до 8 дней).

Инфузию следует немедленно прекратить у пациентов, у которых развивается необъяснимая одышка или у которых проявляются признаки легочной токсичности.

При появлении одышки, кашля или гипоксии невыясненной этиологии следует обследовать пациента с целью исключения легочной токсичности. Пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, должны поставить в известность лечащего врача о развитии данных симптомов. Для того, чтобы избежать развития бронхоспазма, особенно при комбинированной терапии с митомицином С, рекомендуется предпринимать профилактические меры.

Следует соблюдать повышенную осторожность у пациентов японского происхождения, поскольку случаи развития интерстициальных болезней легких чаще всего наблюдаются в данной популяции.

В случае развития паралитической кишечной непроходимости следует прекратить введение препарата. Лечение может быть продолжено после восстановления нормальной моторики кишечника.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармацевтическое взаимодействие

Не следует использовать щелочные растворы для разведения концентрата (возможно образование осадка).

Не следует смешивать готовый раствор для инфузий препарата Винорелбин с другими лекарственными препаратами для внутривенного введения.

Фармакодинамическое взаимодействие

Совместное применение противопоказано:

Вакцина против желтой лихорадки: риск развития генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом (см. раздел 4.3).

Совместное применение не рекомендуется:

Вакцины: в связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития

тяжелых инфекций, не рекомендуется в период проведения химиотерапии осуществлять вакцинацию живыми (ослабленными) вакцинами. Рекомендуется применять инактивированную вакцину, если таковая существует (например, при полиомиелите) (см. раздел 4.4).

Фенитоин (и путем экстраполяции фосфенитоин): возможно снижение противосудорожного действия фенитоина из-за уменьшения его всасывания в желудочно-кишечном тракте при совместном применении с цитотоксическим препаратом, снижение эффективности и увеличение токсичности винорелбина в результате ускорения его метаболизма в печени.

Индукторы изофермента CYP3A4 (например, рифампицин): снижение эффективности и увеличение токсичности винорелбина вследствие усиления его метаболизма в печени (см. раздел 4.4)

Итраконазол, позаконазол, кетоконазол: повышенная нейротоксичность винкаалкалоидов вследствие снижения их метаболизма в печени (см. раздел 4.4).

Цитостатики: при совместном применении с другими цитостатиками возможно взаимное усугубление нежелательных реакций, в первую очередь – миелосупрессии.

Совместное применение возможно при соблюдении мер предосторожности:

Антикоагулянты: в связи с повышенным риском развития тромбозов при онкологических заболеваниях часто проводится антикоагулянтная терапия. Возможно взаимодействие антикоагулянтов с противоопухолевыми препаратами. Необходимо производить систематический контроль МНО (международного нормализованного отношения), а также тщательный контроль общего состояния пациента.

Макролиды (klarитромицин, эритромицин, телитромицин): риск повышенной токсичности из-за снижения кларитромицином, эритромицином или телитромицином печеночного метаболизма винорелбина. Необходим тщательный клинический и лабораторный мониторинг. При наличии возможности следует применять другие антибиотики.

Кобицистат: повышенная нейротоксичность из-за снижения кобицистатом печеночного метаболизма винорелбина. Необходим тщательный клинический мониторинг и, возможно, коррекция дозы винорелбина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол): увеличение нейротоксичности винорелбина вследствие увеличения концентрации винорелбина в плазме крови в результате снижения его метаболизма в печени.

Ингибиторы протеазы: повышенная токсичность винорелбина из-за снижения ингибиторами протеазы его печеночного метаболизма. Необходим тщательный клинический мониторинг и, возможно, коррекция дозы винорелбина.

Лапатиниб: в клиническом исследовании по изучению комбинации внутривенного винорелбина и лапатиниба было предположено увеличение числа случаев нейтропении 3-4 степени. В этом исследовании рекомендуемая доза внутривенного винорелбина составила 22,5 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели в сочетании с ежедневным приемом 1000 мг лапатиниба. Данную комбинацию следует применять с осторожностью.

Индукторы и ингибиторы цитохрома P450: возможно изменение фармакокинетики винорелбина.

Лекарственные препараты, взаимодействия с которыми следует принимать во внимание:

Иммунодепрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус): чрезмерная иммунодепрессия и риск лимфопролиферации.

Митомицин C: усиление легочной токсичности митомицина (риск развития бронхоспазма,

острой дыхательной недостаточности, наблюдались редкие интерстициальной пневмонии). В редких случаях наблюдался интерстициальный пневмонит (см. раздел 4.8).

Индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина: поскольку известно, что алкалоиды барвинка являются субстратом для Р-гликопротеина, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Винорелбин с препаратами, изменяющими функцию данного транспортного белка.

Цисплатин: отсутствует взаимное влияние при комбинированном применении винорелбина и цисплатина в течение нескольких циклов лечения. Однако, частота случаев гранулоцитопении при применении комбинации винорелбина с цисплатином выше, чем в случае монотерапии винорелбином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

В связи с возможной генотоксичностью винорелбина (см. раздел 5.3) женщинам детородного возраста и мужчинам необходимо использовать эффективные средства контрацепции во время лечения винорелбином и в течение трех месяцев после его окончания.

Поскольку винорелбин генотоксичен, генетическое консультирование также рекомендуется тем, кто планирует беременность после терапии.

Беременность

Недостаточно данных о применении винорелбина у беременных женщин. В исследованиях на животных винорелбин продемонстрировал эмбриотоксическое и тератогенное действие (см. раздел 5.3). Данные доклинических исследований, а также фармакологическое действие лекарственного препарата позволяют предположить существование потенциального риска токсического действия на эмбрион и плод.

Применение винорелбина противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3). Если во время лечения наступает беременность, пациентка должна быть проинформирована о рисках для плода и находиться под тщательным наблюдением, также необходимо предложить пациентке пройти медико-генетическое консультирование.

При жизненных показаниях для лечения винорелбином во время беременности должна быть проведена медицинская консультация о риске вредного воздействия на ребенка.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли винорелбин с грудным молоком. Выделение винорелбина с грудным молоком не исследовалось у животных. Возможен риск для младенца, поэтому кормление должно быть прекращено до начала лечения винорелбином (см. раздел 4.3).

Фертильность

Пациентам, планирующим рождение детей после завершения лечения, рекомендуется генетическая консультация.

Вследствие возможности развития необратимой потери фертильности в результате лечения винорелбином, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с

механизмами не проводилось, однако на основании фармакодинамического профиля винорелбина можно предположить, что препарат не оказывает такого влияния. Тем не менее, с учетом некоторых нежелательных реакций данного лекарственного препарата, оказывающих влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций, пациентам, получающим лечение винорелбином, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов и в соответствии с частотой встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Наиболее часто встречающиеся нежелательных реакции при применении лекарственного препарата Винорелбин: угнетение костного мозга с нейтропенией, анемия, неврологические нарушения, токсическое воздействие на ЖКТ (тошнота, рвота, стоматит, запор), преходящее повышение показателей печени, алопеция и локальный флебит.

Некоторые реакции, полученные из постмаркетингового опыта применения и клинических исследований, были добавлены в соответствии с системно-органными классами MedDRA с частотой «неизвестно».

Инфекции и инвазии

Часто:

- бактериальная, вирусная или грибковая инфекция (дыхательной и мочеполовой систем, ЖКТ и др.), легкая или умеренно выраженная и обычно обратимая при соответствующем лечении.

Нечасто:

- тяжелый сепсис с поражением висцеральных органов,
- септицемия.

Очень редко:

- осложненная септицемия, иногда с летальным исходом.

Частота неизвестна:

- нейтропенический сепсис,
- нейтропеническая инфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто:

- угнетение костного мозга, проявляющееся, в основном, нейтропенией, обратимой в течение 5-7 дней и некумулятивной в динамике,
- анемия.

Часто:

- тромбоцитопения, в редких случаях тяжелая.

Частота неизвестна:

- фебрильная нейтропения,
- панцитопения,
- лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна:

- системные аллергические реакции, такие как анафилаксия, анафилактический шок или анафилактоидная реакция.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна:

- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ).

Нарушения метаболизма и питания

Редко:

- тяжелая гипонатриемия.

Частота неизвестна:

- анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто:

- неврологические нарушения, включающие снижение или потерю сухожильных рефлексов,
- слабость нижних конечностей при длительной химиотерапии.

Нечасто:

- тяжелая парестезия с сенсорными и моторными симптомами. Эти нежелательные реакции обычно обратимы после прекращения лечения.

Частота неизвестна:

- синдром задней обратимой энцефалопатии,
- головные боли,
- головокружение,
- атаксия.

Нарушения со стороны сердца

Редко:

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, иногда со смертельным исходом).

Очень редко:

- тахикардия, фибрилляция, ощущение сердцебиения и нарушения ритма сердца.

Частота неизвестна:

- сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто:

- артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, вазомоторные приливы и ощущение холода в конечностях.

Редко:

- тяжелая артериальная гипотензия, коллапс.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто:

- диспноэ, бронхоспазм.

Редко:

- интерстициальная пневмония, иногда со смертельным исходом.

Частота неизвестна:

- тромбоэмболия легочной артерии,
- кашель,
- острый респираторный дистресс-синдром, вплоть до летального исхода.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- стоматит (при монотерапии винорелбином),
- тошнота, рвота. Применение противорвотных препаратов снижает вероятность их наступления,
- запор – основной симптом, который редко прогрессирует до паралитического илеуса при монотерапии винорелбином и при комбинации винорелбина с другими химиотерапевтическими препаратами.

Часто:

- диарея, обычно легкая или умеренная.

Редко:

- паралитический илеус: лечение может быть продолжено после восстановления пассажа по кишечнику,
- панкреатит.

Частота неизвестна:

- желудочно-кишечные кровотечения,
- тяжелая диарея,
- боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто:

- преходящее повышение печеночных ферментов без клинических проявлений.

Частота неизвестна:

- нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто:

- алопеция, обычно умеренная (при монотерапии винорелбином).

Редко:

- генерализованные кожные реакции.

Частота неизвестна:

- ладонно-подошвенная эритема,
- гиперпигментация кожи (змеевидная суправенозная гиперпигментация).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто:

- артралгия, включая боли в челюстях, миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто:

- реакции в месте инъекции, в т.ч.: эритема, чувство жжения, изменение цвета вен и локализованный флебит (при монотерапии винорелбином).

Часто:

- астения, утомляемость, лихорадка, боли различных локализаций, включая боль в грудной клетке и в месте локализации опухоли.

Редко:

- локальный некроз. Правильное внутривенное расположение иглы либо катетера, а также болюсное введение с последующей обязательной обильной промывкой вены могут уменьшить эти нежелательные реакции.

Частота неизвестна:

- озноб.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна:

- потеря веса.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
или prg@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д.13
Телефон: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: pdlc@dari.kz

Республика Армения
«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО
Адрес: Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5
Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: 0800-800-26-26
Электронная почта: dlomt@pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка винорелбина может вызывать гипоплазию костного мозга, которая иногда сопровождается инфекционными осложнениями, лихорадкой и паралитическим илеусом, и нарушением функции печени.

Лечение

Специфический антидот не известен. В случае передозировки следует госпитализировать пациента и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Необходимость проведения поддерживающих мероприятий и переливания крови, факторов роста и антибиотиков широкого спектра действия должен определять лечащий врач. Рекомендуется контроль функции печени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества. Алкалоиды барвинка и их аналоги.

Код АТХ: L01CA04.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Винорелбин (алкалоид барвинка розового, полученный полусинтетическим путем) –

противоопухолевый препарат из группы винкаалкалоидов, но в отличие от других винкаалкалоидов, у винорелбина была произведена структурная модификация катарантинной части молекулы. Действие винорелбина на молекулярном уровне направлено на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Винорелбин ингибирует полимеризацию тубулина, связываясь преимущественно с митотическими микротрубочками, а в более высоких концентрациях оказывает влияние на аксональные микротрубочки. Индукция спирализации тубулина под действием винорелбина выражена слабее, чем в случае винкристина.

Винорелбин блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы и при последующем митозе.

Безопасность и эффективность винорелбина у детей не изучена. Клинические данные двух неконтролируемых испытаний фазы II с применением инфузионной формы винорелбина у 33 и 46 детей с рецидивирующими солидными опухолями (в т.ч. рабдомиосаркома, прочие виды саркомы мягких тканей, саркома Юинга, липосаркома, синовиальная саркома, фибросаркома, рак центральной нервной системы, остеосаркома, нейробластома) в дозах от 30 до 33,75 мг/м² (в первый и восьмой день каждые 3 недели либо шесть циклов по одному разу в неделю каждые 8 недель) показали незначительную клиническую действенность. Профиль токсичности был аналогичен профилю для взрослых пациентов (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры винорелбина оценивались в крови.

Абсорбция и распределение

Объем распределения в равновесном состоянии высок, в среднем 21,2 л/кг (диапазон: 7,5–39,7 л/кг), что указывает на значительное распределение в тканях. Винорелбин имеет высокое сродство к тромбоцитам и лимфоцитам. Связывание с белками плазмы слабое (13,5%). Винорелбин интенсивно связывается с клетками крови, прежде всего с тромбоцитами (78%). 78% винорелбина в крови связывается с тромбоцитами, 4,8% – с лимфоцитами.

Результаты хирургических биопсий указывают на значительное накопление винорелбина в легких, где его концентрация в 300 раз выше, чем в плазме. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Все метаболиты винорелбина образуются под действием изофермента CYP3A4, относящегося к системе цитохромов P450, за исключением 4-О-дезацетилвинорелбина, вероятно, образующийся под действием карбоксилэстеразы. 4-О-дезацетилвинорелбин является основным метаболитом, определяемым в крови, и единственным, который сохраняет противоопухолевую активность. Сульфатные или глюкуронидные конъюгаты не были обнаружены.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) винорелбина в конечной/терминальной фазе составляет около 40 часов. Клиренс крови, включая печеночный кровоток, высокий и составляет в среднем 0,72 л/ч/кг (0,32–1,26 л/ч/кг). Винорелбин и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью. Менее 20 % дозы выводится почками преимущественно в неизменённом виде.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Наблюдается зависимость между временем циркулирования винорелбина в крови и снижением количества лейкоцитов или полиморфноядерных нейтрофилов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние винорелбина на функцию почек еще не изучено. Не требуется снижение дозы у пациентов с нарушенной функцией почек, ввиду низкой почечной элиминации/экскреции.

Пациенты с нарушениями функции печени

В одном исследовании с применением винорелбина было показано, что нарушение функции печени отрицательно влияет на фармакокинетику винорелбина. Это исследование было проведено с участием пациентов с метастазами рака молочной железы в печени. Было сделано заключение, что изменение среднего клиренса винорелбина наблюдается только когда затронуто более 75 % печени.

Фаза I фармакокинетического исследования дозозависимого эффекта была проведена с участием пациентов с нарушением функции печени: 6 пациентов с умеренной дисфункцией (билирубин $< 2 \times \text{ВПН}$ (верхний предел нормы), трансаминазы $< 5 \times \text{ВПН}$) получали винорелбин в дозе 25 мг/м² и 8 больных с тяжелой дисфункцией (билирубин $> 2 \times \text{ВПН}$ и/или трансаминазы $> 5 \times \text{ВПН}$) получали до 20 мг/м². В обеих подгруппах и в группе пациентов с нормальной функцией печени были схожи показатели среднего клиренса. Таким образом, фармакокинетика винорелбина не меняется у пациентов с умеренной и тяжелой печёночной недостаточностью. Однако в качестве меры предосторожности рекомендуется снижение дозы винорелбина до 20 мг/м² и мониторинг гематологических параметров у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Исследование, проводимое с участием пациентов пожилого возраста (старше 70 лет), страдающих немелкоклеточным раком лёгкого, показало, что фармакокинетика винорелбина не зависит от возраста. Тем не менее, ввиду ослабленного состояния пациентов пожилого возраста, следует проявлять осторожность при повышении дозы винорелбина (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований токсичности при многократном введении, особый вред для человека не выявлен.

Винорелбин вызывает повреждение хромосом, но не показал мутагенных свойств в тесте Эймса. Предполагается, что винорелбин может оказывать мутагенное действие (вызывать анеуплоидию и полиплоидию) у человека.

В исследованиях на животных винорелбин показал эмбрио- и фетолетальное и тератогенное действие.

У собак, получавших винорелбин в максимально переносимой дозе, не было выявлено влияния на гемодинамику. Было обнаружено лишь небольшое и незначимое отклонение реполяризации, свойственное и другим тестируемым винкаалкалоидам.

У приматов, получивших повторные дозы винорелбина в течение 39 недель, не наблюдалось влияния на сердечно-сосудистую систему.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Винорелбин не следует разводить в щелочных растворах (риск выпадения осадка).

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3года.

Условия хранения готового раствора

Хранить в холодильнике (2–8 °C).

Хранить флакон во внешней упаковке для защиты от света.

После разведения винорелбина в физиологическом растворе или в 5 % растворе глюкозы, химическая и физическая активность сохраняется в течение 8 дней при температуре 20 °C ± 5 °C или в холодильнике (от 2 °C до 8 °C), в защищенном от света месте, в стеклянном флаконе, в пакете из ПВХ или из винилацетата.

С микробиологической точки зрения препарат должен применяться сразу после приготовления. Если не следовать данному условию, то время хранения и морфологические свойства препарата должны оцениваться медицинским персоналом. Обычно время хранения после разведения не должно превышать 24 часов при температуре от 2 °C до 8 °C, за исключением тех случаев, когда разбавление производили в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C).

Хранить флакон во внешней упаковке для защиты от света.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1 мл или 5 мл во флаконы стеклянные вместимостью 5 мл и по 5 мл во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, закупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми. По 1, 5 или 8 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Каждый флакон предназначен для одноразового использования. Неиспользованный остаток препарата следует утилизировать.

Меры предосторожности

Приготовление и введение лекарственного препарата винорелбин должно осуществляться подготовленным персоналом. Беременные женщины должны быть предупреждены и не участвовать в обращении с цитостатиками. При приготовлении раствора необходимо использовать подходящие средства защиты: защитные очки, одноразовые перчатки, одноразовая хирургическая маска, одноразовый фартук. Любые случайные брызги или протечки должны быть вытерты. Следует строго избегать любого контакта с глазами. Если контакт все же произошел, необходимо незамедлительно обильно промыть глаза большим количеством раствора натрия

хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций. В случае случайного попадания на кожу место контакта следует тщательно промыть водой, затем аккуратно намылить и обильно промывать водой в течение длительного периода времени.

После приготовления раствора следует тщательно очистить все задействованные поверхности, а затем вымыть руки и лицо.

Приготовление раствора для инфузий

Препарат необходимо развести в 25-50 мл (0,2-2 мг/мл) физиологического раствора (0,9% раствор NaCl) или 5% растворе глюкозы для инъекций.

Винорелбин нельзя смешивать с другими препаратами при полихимиотерапии.

Винорелбин совместим с флаконами бесцветного стекла, инфузионными пакетами из ПВХ, винилацетата и полиэтилена, системами для инфузий с трубками из ПВХ.

Инструкции по введению препарата см. в разделе 4.2.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать (уничтожить) в установленными порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь,

220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Винорелбин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) www.eaeunion.org.