

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винорелбин

Каждый мл концентрата содержит 10 мг винорелбина основания (в виде винорелбина дитартрата).

Каждый флакон 1 мл содержит 10 мг винорелбина основания (в виде винорелбина дитартрата).

Каждый флакон 5 мл содержит 50 мг винорелбина основания (в виде винорелбина дитартрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Винорелбин-Тева показан к применению у взрослых для лечения:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Режим дозирования, частота введения и продолжительность курса лечения определяются лечащим врачом.

Немелкоклеточный рак легкого и распространенный рак молочной железы

В режиме монотерапии стандартная доза препарата составляет 25–30 мг/м² поверхности тела один раз в неделю.

Режим комбинированной химиотерапии

Стандартная доза препарата составляет 25–30 мг/м² поверхности тела, но частота введения уменьшается – в дни 1 и 5 каждые 3 недели или в дни 1 и 8 каждые 3 недели – в зависимости от протокола противоопухолевой терапии.

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-Тева откладывают до восстановления числа нейтрофилов $\geq$ 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов $\geq$ 100 000 клеток/мкл.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика винорелбина не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью. Тем не менее, в качестве меры предосторожности рекомендуется снижение дозы до 20 мг/м² поверхности тела и тщательный контроль гематологических показателей у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетические свойства винорелбина не было исследовано. Однако, благодаря низкому уровню почечной элиминации, уменьшение дозы винорелбина в случае сниженной функции почек не показано.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика винорелбина у пожилых пациентов не изменяется. Однако, поскольку пожилые пациенты могут быть ослаблены, следует соблюдать меры предосторожности при увеличении дозы препарата Винорелбин-Тева.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Винорелбин-Тева у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Строго внутривенно.

Инtrateкальное введение категорически запрещено, это может привести к летальному исходу!

Препарат Винорелбин-Тева вводится в виде 6–10 минутной инфузии.

Препарат предварительно разводят в 20–50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или в 5 % растворе декстрозы для инъекций. Сразу же после введения препарата вену следует промыть, введя дополнительно не менее 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Инструкции по введению раствора для инфузий см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к винорелбину или к другим винкаалкалоидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- исходное число тромбоцитов $< 100\ 000$ клеток/мкл крови;
- число нейтрофилов менее $1500/\text{мм}^3$ или текущие или тяжелые инфекционные заболевания в день начала терапии или перенесенные в течение последних 2-х недель;
- беременность и период грудного вскармливания;
- одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).

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!

Лечение следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Поскольку угнетение гемопоэза является основным риском, в период лечения препаратом Винорелбин-Тева должен проводиться тщательный гематологический мониторинг – определение числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и гемоглобина в день каждого введения.

Нежелательной реакцией, ограничивающей дозу препарата, преимущественно является некумулятивная (не усиливающаяся при повторных введениях) нейтропения. Наименьшее число клеток наблюдается на 7–14 день после введения препарата, данное явление быстро обратимо в течение 5–7 дней. При снижении абсолютного числа нейтрофилов < 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов $< 100\ 000$ клеток/мкл крови очередное введение препарата откладывают до восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов $\geq 100\ 000$ клеток/мкл.

В случае подозрения на сопутствующую инфекцию в день начала терапии следует обследовать пациента и оценить соотношение пользы и риска при принятии решения о введении препарата.

Следует соблюдать особую осторожность у пациентов с ишемической болезнью сердца в истории болезни (см. раздел 4.8.).

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.

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

Попадание концентрата в глаза может привести к сильному раздражению и даже изъязвлению роговицы, если препарат попал в глаза под давлением. При попадании препарата в глаза следует немедленно и тщательно их промыть 0,9% раствором натрия хлорида и обратиться к офтальмологу.

Препарат Винорелбин-Тева не следует применять одновременно с проведением радиотерапии, если область облучения охватывает печень.

Препарат Винорелбин-Тева строго противопоказан при одновременном приеме с вакциной против желтой лихорадки.

Препарат Винорелбин-Тева следует применять с осторожностью с сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, так как они оказывают влияние на концентрацию винорелбина в плазме крови. Одновременный прием с фенитоином, итраконазолом и живыми аттенуированными вакцинами не рекомендуется.

Ввиду низкой экскреции винорелбина почками нет предпосылки к снижению дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек.

Для ознакомления с информацией по применению в период беременности, грудного вскармливания и о влиянии на фертильность см. раздел 4.6.

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-Тева с другими лекарственными препаратами для внутривенного введения.

Фармакодинамическое взаимодействие

Вакцины: в связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелых инфекций, не рекомендуется в период проведения химиотерапии осуществлять вакцинацию живыми (ослабленными) вакцинами.

Итраконазол: увеличение нейротоксичности винорелбина вследствие увеличения концентрации винорелбина в плазме крови в результате снижения его метаболизма в печени.

Фенитоин: возможно снижение противосудорожного действия фенитоина, снижение эффективности и увеличение токсичности винорелбина.

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.

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

Пероральные антикоагулянты: возможно взаимное усугубление нежелательных реакций, следует производить систематический контроль МНО (международного нормализованного отношения), а также тщательный контроль общего состояния пациента.

Циклоспорин, такролимус: выраженная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

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

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

Индукторы и ингибиторы цитохрома P450: возможно изменение фармакокинетики винорелбина.

Митомицин С: усиление пульмонологической токсичности митомицина (риск развития бронхоспазма, острой дыхательной недостаточности, наблюдались редкие случаи развития интерстициальной пневмонии).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При приеме во время беременности винорелбин может вызывать серьезные дефекты плода, поэтому прием препарата Винорелбин-Тева во время беременности противопоказан.

Лактация

Не известно выделяется ли винорелбин в грудное молоко человека. Выделение винорелбина в грудное молоко животных не исследовалось. Нельзя исключить риск появления нежелательных реакций при кормлении ребенка грудью, поэтому до начала применения препарата Винорелбин-Тева грудное вскармливание должно быть прекращено.

Фертильность

В период терапии препаратом Винорелбин-Тева, а также как минимум 3 месяца после ее окончания, женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности следует незамедлительно поставить об этом в известность лечащего врача.

В период терапии препаратом Винорелбин-Тева и в течение полугода (как минимум 3 месяца) после прекращения лечения мужчины должны применять надежные методы контрацепции.

Следует сдать сперму для криоконсервации до начала лечения, потому что возможно развитие бесплодия после лечения.

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

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

Способность винорелбина оказывать влияние на управление транспортными средствами и механизмами не изучалась. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортных средств и занятии другими потенциально опасными видами деятельности в случае развития нежелательных реакций, оказывающих влияние на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции были классифицированы соответственно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Часто: бактериальные, вирусные или грибковые инфекции различной локализации (респираторного, мочевыводящего и желудочно-кишечного тракта) от легкой до средней степени тяжести, как правило, обратимые при соответствующем лечении.

Нечасто: тяжелый сепсис с множественной органной недостаточностью, септицемия.

Очень редко: осложненная септицемия, иногда с летальным исходом.

Частота неизвестна: нейтропенический сепсис с потенциально возможным летальным исходом.

Со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: миелосупрессия, приводящая к нейтропении (наименьшее число нейтрофилов наблюдается на 7–10 день от начала терапии, восстановление происходит в последующие 5–7 дней, кумулирования гематотоксичности не отмечено), анемия.

Часто: тромбоцитопения.

Частота неизвестна: фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактоидного типа).

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: тяжелая гипонатриемия.

Частота неизвестна: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: неврологические нарушения, включая снижение или потерю сухожильных рефлексов.

Нечасто: тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами. Данные эффекты, как правило, обратимы.

Частота неизвестна: слабость нижних конечностей при длительной химиотерапии, синдром задней обратимой энцефалопатии.

Нарушения со стороны сердца

Редко: ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда).

Очень редко: тахикардия, фибрилляция, нарушения сердечного ритма, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, ощущение «приливов», похолодание конечностей.

Редко: тяжелая артериальная гипотензия, коллапс.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, бронхоспазм.

Редко: интерстициальная пневмония.

Частота неизвестна: тромбоэмболия легочной артерии.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: стоматит, тошнота, рвота, запор.

Часто: диарея (обычно умеренной или средней степени тяжести).

Редко: паралитическая кишечная непроходимость, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз без клинической симптоматики.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция (обычно умеренной степени).

Редко: генерализованные кожные реакции.

Частота неизвестна: эритема на ладонях и стопах, гиперпигментация кожи по ходу вены.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, боль в височно-нижнечелюстном суставе, миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте введения могут включать эритему, жгучую боль, изменение цвета вены и флебит в месте введения.

Часто: астения, слабость, лихорадка, боль различной локализации, включая боль в грудной клетке и в области опухоли.

Редко: некроз тканей в месте введения.

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Основные ожидаемые проявления передозировки включают в себя подавление функции костного мозга, иногда – в сочетании с инфекцией, лихорадкой, динамической кишечной непроходимостью и нарушением функции печени.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. В случае передозировки следует госпитализировать пациента и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Должны быть предприняты соответствующие меры: переливание крови, введение антибиотиков, факторов роста.

Рекомендуется контроль функции печени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; алкалоиды барвинка и их аналоги

Код АТХ: L01CA04

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Винорелбин – противоопухолевое средство растительного происхождения из группы полусинтетических винкаалкалоидов, выделенный из растений рода *Vinca* (барвинок).

Нарушает полимеризацию тубулина в процессе клеточного митоза. Блокирует митоз в фазах G2 и M клеточного цикла и вызывает разрушение клеток в интерфазе или при последующем митозе. Действует преимущественно на митотические микротрубочки, при применении высоких доз оказывает влияние и на аксональные микротрубочки. Эффект спирализации тубулина, вызываемый винорелбином, выражен слабее, чем у винкристина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Объем распределения винорелбина высокий и составляет в среднем 21,2 л/кг (диапазон 7,5–39,7 л/кг), что свидетельствует об экстенсивном распределении винорелбина в тканях.

Связывание с белками плазмы крови незначительное – 13,5%, винорелбин в больших количествах связывается с клетками крови, особенно с тромбоцитами (около 78%).

Наблюдается значительный захват винорелбина легочной тканью, где достигается концентрация в 300 раз выше, чем в плазме крови. Винорелбин не обнаруживается в тканях головного мозга.

Биотрансформация

Винорелбин биотрансформируется в печени под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Все метаболиты идентифицированы и являются неактивными, за исключением 4-О-деацетил-винорелбина, являющегося основным активным метаболитом в плазме крови. Сульфо- и глюкуроновые конъюгаты не выявлены.

Элиминация

Средний период полувыведения в конечной фазе составляет 40 часов (27,7–43,6 ч). Системный клиренс винорелбина высокий и приближается к скорости кровотока в печени и составляет в среднем 0,72 л/ч/кг (0,32–1,26 л/ч/кг).

Винорелбин преимущественно выводится с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов. Почками выводится менее 20% введенной внутривенной дозы, в основном в виде исходного вещества.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл (10 мг действующего вещества) или по 5 мл (50 мг действующего вещества) в стеклянный флакон (Евр.Ф., боросиликатное стекло, тип I), герметичной укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой с силикатным наполнителем (Евр.Ф., тип I) и обкатанный алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Инструкция по введению готового раствора и утилизации отходов

Подготовка к введению и введение препарата Винорелбин-Тева должны осуществляться медицинским персоналом, который обучен безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами.

Персоналу следует использовать защитные средства для глаз, одноразовые перчатки, маску и фартук.

Препарат следует вводить строго внутривенно: очень важно убедиться в том, что игла или катетер точно установлены в вене до начала введения препарата.

При экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, промыть вену 0,9% раствором натрия хлорида, остаток дозы ввести в другую вену. В случае экстравазации для уменьшения риска флебита следует немедленно ввести внутривенно глюкокортикостероиды.

Хранение готового раствора для инфузий

С микробиологической точки зрения готовый раствор для инфузий следует использовать немедленно. Если препарат не был введен сразу, медицинский работник берет на себя

ответственность за условия и продолжительность его хранения до введения. Длительность такого хранения не должна превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Неиспользованный раствор или отходы должны быть утилизированы согласно действующему законодательству.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Винорелбин-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>