

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Навельбин, 20 мг, капсулы

Навельбин, 30 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винорелбин.

Навельбин, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 20 мг винорелбина (в виде тартрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, сорбитол (см. раздел 4.4).

Навельбин, 30 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 30 мг винорелбина (в виде тартрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Навельбин, 20 мг, капсулы

Мягкие желатиновые капсулы (овальные, размер 3), правильной формы, с гладким контуром, без трещин и протечек, непрозрачные, с блестящей, однородно окрашенной поверхностью, светло-коричневого цвета, с яркой отпечатанной надписью “N20” красного цвета. Содержимое капсул – вязкий раствор от светло-желтого до оранжево-желтого цвета.

Навельбин, 30 мг, капсулы

Мягкие желатиновые капсулы (продолговатые, размер 4), правильной формы, с гладким контуром, без трещин и протечек, непрозрачные, с блестящей, однородно окрашенной поверхностью, розового цвета, с яркой отпечатанной надписью “N30” красного цвета.

Содержимое капсул – вязкий раствор от светло-желтого до оранжево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Навельбин для приема внутрь показан взрослым пациентам в следующих случаях:

- Распространенный немелкоклеточный рак легкого в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами;
- При адъювантном лечении немелкоклеточного рака легкого в сочетании с химиотерапией на основе платины;
- Распространенный рак молочной железы в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Частоту приемов и продолжительность лечения определяет врач.

Дозу на прием определяет врач, исходя из результатов гематологического анализа.

При снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл крови и/или тромбоцитопении <100000 клеток/мкл крови введение препарата откладывают до восстановления их количества.

Рекомендуется начинать применение препарата со стартовой дозы 60 мг/м² и в дальнейшем увеличивать ее до 80 мг/м² в случае хорошей переносимости.

Режим монотерапии

Первые три приема

Рекомендованная доза - 60 мг/м² один раз в неделю.

Последующие приемы

После третьего приема рекомендуется увеличить дозу до 80 мг/м² один раз в неделю.

Увеличение дозы до 80 мг/м² возможно лишь в том случае, если в течение первых трех недель приема препарата в дозе 60 мг/м² абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ни разу не уменьшалось ниже 500 клеток/мкл, либо уменьшалось до уровня 500 – 1000 клеток/мкл не более одного раза.

АЧН в течение первых 3 циклов введения препарата в дозе 60 мг/м ² /неделю	≥1 000	≥500 и <1 000 (1 эпизод)	≥500 и <1 000 (2 эпизода)	<500
Рекомендованная доза начиная с 4-го введения (мг/м ²)	80	80	60	60

Коррекция дозы

Если в период применения препарата в дозе 80 мг/м² АЧН становится ниже 500 клеток/мкл или более чем один раз уменьшается до уровня 500-1000 клеток/мкл, следует отложить следующее введение препарата до восстановления АЧН и уменьшить дозу до 60 мг/м² для трех последующих введений.

АЧН после 4-го введения в дозе 80 мг/м ² /неделю	>1 000	≥500 и <1 000 (1 эпизод)	≥500 и <1 000 (2 эпизода)	<500
Рекомендованная доза для начала следующего введения (мг/м ²)	80		60	

Повторное увеличение дозы с 60 мг/м² до 80 мг/м² в неделю возможно только в том случае, если в течение трех недель приема препарата в дозе 60 мг/м² в неделю АЧН ни разу не уменьшалось ниже 500 клеток/мкл, либо уменьшалось до уровня 500 – 1000 клеток/мкл не более одного раза.

Режим комбинированной химиотерапии

При комбинированной химиотерапии дозу и схему лечения корректируют в соответствии с протоколом лечения.

Результаты клинических исследований показывают, что пероральная доза 80 мг/м² соответствует внутривенной дозе 30 мг/м², а пероральная доза 60 мг/м² соответствует внутривенной дозе 25 мг/м².

Это послужило основой для комбинированных протоколов, чередующих внутривенную и пероральную формы для повышения комфорта пациентов. Дозы и схемы должны быть адаптированы под протокол лечения.

Для пациентов с площадью поверхности тела более 2м² общая разовая доза не должна превышать 120 мг в неделю при назначении препарата в дозе 60 мг/м² и 160 мг в неделю при назначении препарата в дозе 80 мг/м².

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)

Клинический опыт применения винорелбина у пациентов пожилого возраста не выявил значимых отличий в отношении развития ответа на терапию, однако нельзя полностью исключить возможность повышенной чувствительности к токсическим свойствам винорелбина у некоторых пациентов пожилого возраста.

Фармакокинетика винорелбина у пациентов пожилого возраста не изменяется.

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности начальной степени (концентрация общего билирубина превышает верхнюю границу нормы (ВГН) не более чем в 1,5 раза, активность трансаминаз превышает ВГН от 1,5 до 2,5 раз) препарат Навельбин капсулы можно применять в стандартной дозе 60 мг/м² в неделю.

При печеночной недостаточности средней степени тяжести (концентрация общего билирубина превышает ВГН не более чем в 1,5-3 раза независимо от активности трансаминаз) рекомендуется применять препарат Навельбин капсулы в дозе 50 мг/м² в неделю.

При печеночной недостаточности тяжелой степени не рекомендуется применять препарат Навельбин капсулы в связи с недостатком данных в отношении фармакокинетики, эффективности и безопасности винорелбина у пациентов данной группы.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная экскреция винорелбина незначительна, поэтому не требуется снижать дозу препарата Навельбин у пациентов с почечной недостаточностью.

Дети

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

Способ применения

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

Инструкция по применению и обращению с препаратом Навельбин для приема внутрь (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к винорелбину или другим алкалоидам барвинка, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- заболевания и состояния, приводящие к снижению всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- значимая резекция желудка или тонкого кишечника в анамнезе;
- исходное абсолютное число нейтрофилов <1500 клеток/мкл крови или инфекционные заболевания в день начала терапии или перенесенные в течение последних 2-х недель;
- исходное число тромбоцитов <100000 клеток/мкл крови;
- потребность в продолжительной оксигенотерапии;

- беременность и период грудного вскармливания;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- совместное применение с вакциной против желтой лихорадки.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Препарат Навельбин, мягкие капсулы, должен назначаться только квалифицированным врачом, имеющим опыт применения химиотерапии и имеющим оборудование для мониторинга цитотоксического лечения.

Содержимое капсулы обладает раздражающим действием. Если пациент по ошибке разжевал или рассосал капсулу, необходимо незамедлительно промыть полость рта водой или физиологическим раствором.

В случае механического повреждения капсулы контакт с жидким содержимым может привести к ожогу кожи, слизистых оболочек, глаз.

Поврежденные капсулы нельзя глотать и следует вернуть фармацевту или врачу для надлежащего уничтожения.

В случае попадания пострадавшие участки следует немедленно тщательно промыть водой или физиологическим раствором.

Если у вас наблюдается рвота в течение нескольких часов после приема данного лекарственного средства, ни в коем случае не вводите ту же дозу.

Препараты для симптоматического лечения, такие как антагонисты серотона 5HT₃ (например, ондансетроны, гранисетроны), могут снизить частоту рвоты (см. раздел 4.5).

Пероральная форма препарата Навельбин, мягкие капсулы, вызывает тошноту и рвоту с более высокой частотой, чем форма для инъекций. Рекомендуется профилактическое противорвотное лечение.

Лечение должно проводиться под строгим гематологическим контролем (гемоглобинемия, число лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов проверяются перед каждым очередным приемом препарата).

Дозировку определяют на основании результатов гематологического исследования:

- Если число нейтрофилов менее 1500/мм³ и/или число тромбоцитов менее 100 000/мм³, лечение следует отложить до нормализации этих показателей и наблюдать за состоянием пациента (см. раздел 4.2).
- Информацию об увеличении дозы с 60 до 80 мг/м² в неделю после третьего приема см. в разделе 4.2.

- Что касается применения препарата в дозе 80 мг/м², если число нейтрофилов становится ниже 500/мм³ или более чем один раз уменьшается до уровня 500-1000/мм³, следует отложить следующее введение препарата до нормализации этого параметра и снизить дозу до 60 мг/м² в неделю. Возможно повторное увеличение дозы с 60 до 80 мг/м² в неделю (см. раздел 4.2).

Во время клинических исследований, в которых лечение начиналось с дозы 80мг/м², у некоторых пациентов развивались такие осложнения, как чрезмерная нейтропения, включая пациентов с низким общим статусом.

Поэтому рекомендуется начинать лечение с дозы 60 мг/м², затем увеличить ее до 80 мг/м², если начальная доза хорошо переносится, как описано в разделе 4.2.

При наличии признаков или симптомов, указывающих на инфекцию, следует незамедлительно провести дополнительные обследования.

Не рекомендуется принимать данный препарат вместе с живой аттенуированной вакциной (в отношении вакцины против желтой лихорадки см. раздел «Противопоказания»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Навельбин с мощными ингибиторами или индукторами цитохрома CYP3A4. Поэтому не рекомендуется принимать препарат Навельбин с фенитоином, фосфенитоином, итраконазолом, кетоконазолом или позаконазолом (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат Навельбин содержит глицерин, который может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

Препарат Навельбин содержит 10,54 мг сорбитола на капсулу для дозировки 20 мг и 15,96 мг на капсулу для дозировки 30 мг.

Сорбитол может оказывать слабое слабительное действие, содержит 2,6 ккал/г.

Препарат Навельбин содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на капсулу для дозировки 20 мг, а также для дозировки 30 мг.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, характерные для всех цитотоксических препаратов

Совместное применение противопоказано(см. раздел 4.3):

- **С вакциной против желтой лихорадки:** риск развития генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом.

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4):

- **С живыми аттенуированными вакцинами:** риск развития генерализованной вакцинальной болезни с летальным исходом. Данный риск увеличивается у пациентов с иммуносупрессией, вызванной основным заболеванием. Рекомендуется использовать инактивированные вакцины в случае их существования.

- **Фенитоин (а также фосфенитоин):** риск обострения судорожного синдрома из-за уменьшения всасывания фенитоина в желудочно-кишечном тракте при совместном применении с цитотоксическим препаратом; риск увеличения цитотоксичности, или потеря эффективности цитотоксического препарата в результате ускорения его метаболизма в печени.

Совместное применение с осторожностью

- **Антагонисты витамина К:** риск кровотечений и тромбозов в случае опухолевых заболеваний. Кроме того, возможно взаимодействие между антикоагулянтами и цитотоксическими средствами. В случае применения у пациента пероральных антикоагулянтов требуется более частый контроль МНО (международного нормализованного отношения).

- **Макролиды (кларитромицин, эритромицин, телитромицин):** риск повышения токсичности антимитотического агента вследствие снижения его метаболизма в печени. Тщательный клинический и лабораторный мониторинг. При возможности следует использовать альтернативные антибиотики.

- **Кобицистат:** повышение нейротоксичности антимитотического агента вследствие снижения его метаболизма в печени. Тщательный клинический мониторинг. При возможности следует снизить дозу антимитотического агента.

При совместном применении принять во внимание

- **Иммуносупрессоры (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус):** выраженная иммуносупрессия с риском лимфопролиферативного синдрома.

Взаимодействия, характерные для винкаалкалоидов

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4)

- **Итраконазол, позаконазол, кетоконазол:** повышение нейротоксичности винкаалкалоидов в результате снижения их метаболизма в печени.

Совместное применение с осторожностью

- **Ингибиторы протеазы:** повышение токсичности антимиотического агента в результате снижения его метаболизма в печени. Необходим тщательный клинический мониторинг, при возможности – корректировка дозы антимиотического агента.

При совместном применении принять во внимание

- **Митомицин С:** повышается риск легочной токсичности митомицина и винкаалкалоидов (см. раздел 4.8).

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

Взаимодействия, характерные для винорелбина

Совместное применение винорелбина с другими препаратами с известной миелотоксичностью может усиливать выраженность миелосупрессивных нежелательных реакций.

Отсутствует взаимное влияние при совместном применении препарата Навельбин с цисплатином в течение нескольких циклов лечения. Однако, частота встречаемости гранулоцитопении, ассоциированной с приемом препарата Навельбин, в комбинации с цисплатином была выше, чем при применении препарата Навельбин в монотерапии.

Не выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия при совместном применении препарата Навельбин с паклитакселом, доцетакселом, капецитабином, пероральным циклофосфамидом.

В метаболизме винорелбина участвует главным образом CYP3A4. Совместное применение с сильными ингибиторами данного изофермента может повышать концентрацию винорелбина в плазме крови; комбинация с сильными индукторами данного изофермента может снижать концентрацию винорелбина в плазме крови.

Противорвотные средства из группы антагонистов 5HT₃ рецепторов (ондансетрон, гранисетрон) не влияют на фармакокинетику препарата Навельбин, мягкие капсулы (см. раздел 4.4).

В ходе клинического исследования фазы I, сочетающего внутривенное введение винорелбина и лапатиниба, было сделано предположение об увеличении частоты нейтропении 3/4 степени. В данном исследовании рекомендуемая доза винорелбина для внутривенного введения составляла 22,5 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели в сочетании с 1000 мг лапатиниба,

вводимого ежедневно. Поэтому при совместном применении данных препаратов следует соблюдать осторожность.

Пищевые продукты не влияют на фармакокинетические свойства винорелбина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы контрацепции в период применения препарата Навельбин.

Женщинам необходимо использовать эффективную контрацепцию во время лечения, а также в течение семи месяцев после окончания химиотерапии.

Мужчинам рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение четырех месяцев после окончания химиотерапии.

Беременность

Данные по применению винорелбина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных винорелбин продемонстрировал эмбриотоксическое и тератогенное действие. Данные доклинических исследований, а также фармакологическое действие винорелбина позволяют предположить существование потенциального риска токсического действия на эмбрион и плод. Препарат Навельбин противопоказан во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат Навельбин в грудное молоко.

Выведение препарата Навельбин с молоком у животных не изучалось.

Невозможно исключить риск токсического действия винорелбина в период грудного вскармливания. Грудное вскармливание должно быть прекращено до начала применения препарата Навельбин. Препарат Навельбин противопоказан в период грудного вскармливания.

Фертильность

Пациентам, планирующим рождение детей после завершения лечения, рекомендуется генетическая консультация. Возможна необратимая потеря фертильности в результате лечения винорелбином. Пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом Навельбин.

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

Специальных исследований по влиянию препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось, но, судя по фармакодинамическому профилю, винорелбин не влияет на эту деятельность.

Тем не менее, пациентам, принимающим винорелбин, не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, если они испытывают побочные реакции, способные повлиять на выполнение этой деятельности (например, головокружение, нарушение зрительного восприятия).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Предрегистрационный опыт:

Общая частота нежелательных эффектов была определена на основе клинических исследований, в которых 316 пациентов (132 пациента с НМРЛ и 184 пациента с раком молочной железы) проходили рекомендованную схему лечения препаратом Навельбин, мягкие капсулы (первые три приема в дозе 60 мг/м²/неделю, затем в дозе 80 мг/м²/неделю).

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Навельбин, мягкие капсулы:

Предрегистрационный опыт:

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями являются угнетение функции костного мозга с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией, желудочно-кишечная токсичность с тошнотой, рвотой, диареей, стоматитом и запором. Также часто сообщается об усталости и повышении температуры.

Пострегистрационный опыт:

Навельбин, мягкие капсулы, используется в качестве монотерапии или в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как цисплатин или капецитабин.

К системно-органным классам, к которым относятся наиболее частые нежелательные реакции в пострегистрационный период, относятся «нарушения со стороны крови и лимфатической системы», «нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта» и «общие расстройства и нарушения в

месте введения». Данная информация соответствует данным, полученным в предрегистрационный период.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классами системной органной классификации MedDRA и следующим условным обозначением частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ но $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ но $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

В рамках каждой группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Добавлены дополнительные объединенные нежелательные реакции, о которых было сообщено в пострегистрационный период и в ходе клинических исследований, частота которых неизвестна.

Степень тяжести нежелательных реакций определялась в соответствии с оценочной шкалой общих критериев токсичности Национального института исследования рака.

Нежелательные реакции описаны согласно классификации ВОЗ (степень 1=G1; степень 2=G2; степень 3=G3; степень 4=G4; степень 1-4=G1-4; степень 1-2=G1-2, степень 3-4=G3-4).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекционные и паразитарные заболевания				
Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции без нейтропении, различных локализаций: G1-4: 12,7 %. G3-4: 4,4 %	Бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, являющиеся результатом миелосупрессии и/или иммуносупрессии (нейтропенические инфекции) обычно обратимые при соответствующем лечении. Нейтропеническая инфекция: G3-4: 3,5 %			Нейтропенический сепсис, осложненная септицемия (в некоторых случаях с летальным исходом), тяжелый сепсис (в некоторых случаях может сопровождаться развитием недостаточности других органов), септицемия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
Миелосупрессия, приводящая	нейтропения 4 степени,			Тромбоцитопения G3-4

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
к нейтропении: G1-4: 71,5 % G3: 21,8 % G4: 25,9 % обратимый и дозозависимый токсический эффект. Лейкопения: G1-4: 70,6 %; G3: 24,7 % G4: 6%. Анемия: G1-4: 67,4 % G3-4: 3,8 % Тромбоцитопения: G1-2: 10,8 %	ассоциированная с повышением температуры тела выше 38 °С, фебрильная нейтропения: 2,8 %			Панцитопения
Нарушения со стороны эндокринной системы				
				Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
Анорексия: G 1-2: 34,5 % G 3-4: 4,1 %				Тяжелая гипонатриемия
Нарушения психики				
	Бессонница: G1-2: 2,8 %			
Нарушения со стороны нервной системы				
Нейросенсорные нарушения: G1-2: 11,1 % в основном ограниченные снижением сухожильных рефлексов, в редких случаях в значительной степени.	Нейромоторные расстройства: G1-4: 9,2 % G3-4: 1,3 % Головная боль: G1-4: 4,1 % G3-4: 0,6 % Головокружение: G1-4: 6 %; G3-4: 0,6 % Нарушение вкусового восприятия: G1-2: 3,8 %.	Атаксия: G3: 0,3 %		Синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны органа зрения				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	Нарушения зрения: G1-2: 1,3 %			
Нарушения со стороны сердца				
		Сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма		Инфаркт миокарда у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний
Нарушения со стороны сосудов				
	Повышение артериального давления: G1-4: 2,5 %; G3-4: 0,3 % Снижение артериального давления: G1-4: 2,2 %; G3-4: 0,6 %			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
	Одышка: G1-4: 2,8 %; G3-4: 0,3 % Кашель: G1-2: 2,8 %			Легочная эмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Тошнота: G1-4: 74,7 % G3-4: 7,3 % Рвота: G1-4: 54,7 %; G 3-4: 6,3 %; Возникновение тошноты и рвоты можно уменьшить путем назначения дополнительного лечения (сетроны перорально). Диарея: G1-4: 49,7 %; G3-4: 5,7 %.	Эзофагит: G1-3: 3,8 % G3: 0,3 % Дисфагия: G1-2: 2,3 %	Паралитическая кишечная непроходимость: G3-4: 0,9 % (в искл. случаях – с летальным исходом), применение препарата может быть продолжено только после восстановления		Желудочно-кишечное кровотечение

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Стоматит: G1-4: 10,4 %; G3-4: 0,9 %. Боль в животе: G1-4: 14,2 %. Запор: G1-4: 19%; G3-4: 0,9 %; Назначение слабительных средств может быть целесообразным пациентам с запорами в анамнезе и/или сопутствующим лечением морфином или морфино-миметиками. Нарушения со стороны желудка: G1-4: 11,7 %.		нормальной моторики кишечника.		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Нарушения функции печени: G1-2: 1,3 %			Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
Алопеция обычно легкой степени: G1-2: 29,4 %.	Кожные реакции: G1-2: 5,7 %.			
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани				
	Артралгия, включая боль в височно-нижнечелюстном суставе; миалгия: G1-4: 7%. G3-4: 0,3 %			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Дизурия:			

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	G1-2: 1,6 %. другие симптомы нарушения функции мочеполовой системы: G1-2: 1,9 %			
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
Слабость, общее недомогание: G1-4: 36,7 %; G3-4: 8,5 %. Лихорадка: G1-4: 13,0 %; G3-4: 12,1 %.	Боль, включая боль в области опухоли: G1-4: 3,8 %; G3-4: 0,6 % Озноб: G1-2: 3,8 %.			
Лабораторные и инструментальные данные				
Снижение массы тела G1-4: 25 %; G3-4: 0,3 %	Увеличение массы тела: G1-2: 1,3 %			

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении препарата Навельбин в форме для внутривенного введения (концентрат для приготовления раствора для инфузий) сообщалось о следующих дополнительных нежелательных реакциях: системные аллергические реакции, выраженная парестезия, слабость в ногах, нарушения сердечного ритма, ощущение «приливов» крови, похолодание конечностей, коллапс, стенокардия, бронхоспазм, интерстициальная легочная болезнь, панкреатит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, респираторный дистресс-синдром.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 499 578 0220

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препаратом Навельбин, мягкие капсулы, может привести к гипоплазии костного мозга, иногда в сочетании с инфекцией, лихорадкой, паралитической кишечной непроходимостью и нарушениями функции печени.

Лечение

Если врач сочтет необходимым, следует провести общие симптоматические мероприятия, связанные с переливанием крови, введением факторов роста и лечением антибиотиками широкого спектра действия.

Рекомендуется тщательный мониторинг функции печени.

Специфический антидот неизвестен.

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

Препарат Навельбин является противоопухолевым цитотоксическим средством семейства алкалоидов барвинка, но, в отличие от других алкалоидов барвинка, катарантиновая фракция винорелбина структурно

модифицирована. На молекулярном уровне он влияет на динамический баланс тубулина в аппарате микротрубочек клетки.

Препарат Навельбин ингибирует полимеризацию тубулина. Действует преимущественно на митотические микротрубочки и при применении высоких доз оказывает влияние также на аксональные микротрубочки. Эффект спирализации тубулина, вызываемый винорелбином, выражен слабее, чем у винкристина.

Препарат Навельбин блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе.

Безопасность и эффективность препарата Навельбин у детей не установлена. Клинические данные двух неконтролируемых исследований фазы II (в одной группе) с использованием инъекционного винорелбина у 33 и 46 педиатрических пациентов с рецидивирующими солидными опухолями, включая рабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, саркомы Юинга, липосаркомы, синовиальные саркомы, фибросаркомы, рак центральной нервной системы, остеосаркомы и нейробластомы в дозах 30 или 33,75 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели или один раз в неделю в течение 6 недель каждые 8 недель не продемонстрировали значительной клинической эффективности. Профиль токсичности был аналогичен профилю у взрослых пациентов (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры винорелбина оценивали в показателях крови.

Абсорбция

После приема внутрь винорелбин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальное время всасывания T_{max} находится в диапазоне от 1,5 до 3 часов с пиком концентрации в крови (C_{max}) около 130 нг/мл после приема препарата в дозе 80 мг/м². Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40%, одновременный прием пищи не влияет на степень всасывания винорелбина.

Прием препарата внутрь в дозах 60 мг/м² и 80 мг/м² обеспечивает концентрацию винорелбина в крови, эквивалентную концентрации, достигающейся при внутривенном введении препарата в дозах 25 мг/м² и 30 мг/м² соответственно.

Межиндивидуальная вариабельность воздействия эквивалентна после внутривенного и перорального введения.

Концентрация винорелбина в плазме крови увеличивается пропорционально дозе при применении в дозах до 100 мг/м².

Распределение

Скорость связывания с белками плазмы низкая (13,5%), однако винорелбин прочно связывается с клетками крови, особенно тромбоцитами (78%).

Объем распределения в равновесном состоянии высокий, составляет в среднем 21,2 л/кг (диапазон 7,5–39,7 л/кг), что указывает на широкое распределение в организме.

Наблюдается значительный захват винорелбина легочной тканью, где достигается концентрация в 300 раз выше, чем в плазме крови.

Винорелбин не обнаруживается в тканях головного мозга.

Метаболизм

Все метаболиты винорелбина образуются под действием изоформы CYP3A4 цитохромов P450, за исключением 4-О-деацетилвинорелбина, который, по-видимому, образуется под действием карбоксилэстераз. 4-О-деацетилвинорелбин является единственным активным метаболитом и основным метаболитом в плазме крови.

Сульфо- и глюкуроновые конъюгаты не выявлены.

Элиминация

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

Почками выводится менее 5% дозы, в основном в виде исходного вещества. Винорелбин преимущественно выводится с желчью в неизмененном виде, а также в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Влияние нарушения функции почек на выведение винорелбина не изучалось. Однако, в связи с низкой почечной элиминацией винорелбина не требуется снижение дозы препарата при почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика перорального винорелбина не изменялась после приема дозы 60 мг/м² в неделю при печеночной недостаточности легкой степени тяжести (билирубин < 1,5 x ВГН и АЛТ и/или АСТ 1,5 при 2,5 x ВГН) и дозы 50 мг/м² в неделю при печеночной недостаточности средней степени тяжести (билирубин от 1,5 до 3 раз выше верхней границы нормы, независимо от уровня АЛТ или АСТ). Применение препарата Навельбин, мягкие капсулы, не изучалось у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому этим пациентам не рекомендуется применять данный препарат (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Исследование перорального применения винорелбина у пожилых пациентов (>70 лет) с НМРЛ показало, что возраст не влияет на фармакокинетику винорелбина.

Тем не менее, учитывая возможные сопутствующие заболевания у пациентов пожилого возраста, следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата Навельбин у пациентов данной группы. (см. раздел 4.2).

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Была продемонстрирована высокая корреляция между воздействием на кровь и снижением уровня лейкоцитов или полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПМН).

5.3 Данные доклинической безопасности

Мутагенный и канцерогенный потенциал

Взаимодействие препарата Навельбин с ахроматическим веретеном во время митоза может привести к неправильному распределению хромосом. В исследованиях на животных внутривенное введение препарата Навельбин вызывало анеуплоидию и полиплоидию. Не исключено, что Навельбин также может вызывать мутагенные эффекты (индуцирование анеуплоидии) у людей. Исследования канцерогенности, в которых препарат Навельбин вводили внутривенно один раз в две недели, чтобы избежать токсического воздействия продукта, были отрицательными.

Репродуктивные исследования

В репродуктивных исследованиях на животных было показано, что Навельбин оказывает эмбриофетальное и тератогенное действие. Доза нетоксического действия у крыс составила 0,26 мг/кг каждые 3 дня.

После пери- или постнатального введения крысам в дозе 1,0 мг/кг каждые 3 дня внутривенно у потомства наблюдалась задержка прибавки массы тела до 7-й недели жизни.

Фармакологическая переносимость

Никаких гемодинамических эффектов не наблюдалось у собак, получавших максимально переносимую дозу; наблюдались только незначительные, незначимые нарушения реполяризации, как и в случае с другими исследуемыми алкалоидами барвинка. Никакого воздействия на сердечно-сосудистую систему не наблюдалось у приматов, получавших многократные дозы винорелбина в течение 39 недель.

Передозировка у животных

Симптомы передозировки у подопытных животных включали выпадение шерсти, нарушения поведения (прострация, сонливость), повреждение легких, потерю веса и различную степень угнетения костного мозга.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Для дозировки 20 мг

этанол безводный

вода очищенная

глицерин

макрогол 400

Оболочка капсулы:

Желатин

глицерин 85%

Анидрисорб 85/70 (сорбитол, 1,4-сорбитан, маннитол, высшие полиолы)

триглицериды средней цепи

триглицериды средней цепи и PHOSAL 53 MCT смесь

железа оксид желтый E172

титана диоксид E171

Состав чернил для печати на пищевых продуктах:

карминовая кислота E120

натрия гидроксид

алюминия хлорида гексагидрат

гипромеллоза

пропиленгликоль.

Для дозировки 30 мг

этанол безводный

вода очищенная

глицерин

макрогол 400

Оболочка капсулы:

Желатин

глицерин 85%

Анидрисорб 85/70 (сорбитол, 1,4-сорбитан, маннитол, высшие полиолы)

триглицериды средней цепи

триглицериды средней цепи и PHOSAL 53 MCT смесь

железа оксид красный E172

титана диоксид E171

Состав чернил для печати на пищевых продуктах:

карминовая кислота E120

натрия гидроксид

алюминия хлорида гексагидрат

гипромеллоза

пропиленгликоль.

6.2. Несовместимость

Неприменимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 °С до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Одна капсула в блистере из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

Один блистер с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Препарат Навельбин, мягкие капсулы, следует принимать только перорально. По соображениям безопасности все неиспользованные или поврежденные капсулы следует вернуть врачу, назначившему препарат, или фармацевту для уничтожения в соответствии с обычной процедурой, действующей в отношении цитотоксических веществ.

Инструкция по применению и обращению с препаратом Навельбин, мягкие капсулы:

Чтобы открыть защитную упаковку:

- разрежьте блистер ножницами по черной линии,
- аккуратно снимите белую пленку, покрывающую блистер,
- нажмите на прозрачный пластик, чтобы вытолкнуть капсулу через алюминиевую фольгу.

Меры предосторожности при использовании см. в разделе 4.4.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пьер Фабр Медикамент

Ле Кокийу, 81500, Лавор, Франция

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

На территории Российской Федерации:

Общество с ограниченной ответственностью «Пьер Фабр»

Россия, 119048, г. Москва,

вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Телефон: +7 495 789 9533

Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

На территории Республики Беларусь:

Представительство «АО EUROMEDEX France»,

Франция в Республике Беларусь,

220092, г. Минск, ул. Бельского, д.15, оф.107.

телефон/факс +37517 3 945 945

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Навельбин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.