

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винорелбин.

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

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

Каждый флакон 3,5 мл содержит 35 мг винорелбина (в виде тартрата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор, бесцветный или светло-желтого цвета.

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

Винорелбин-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых:

- немелкоклеточный рак легкого;
- распространенный рак молочной железы;
- гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с лечением пероральными глюкокортикостероидами в малых дозах).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Винорелбин-АМЕДАРТ должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Режим дозирования

Частоту введения препарата и продолжительность лечения определяет врач. Дозу определяет врач, исходя из результатов гематологического анализа.

Режим монотерапии

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

Режим комбинированной химиотерапии

Стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м², 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.

Коррекция режима дозирования при гематологической токсичности

При снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл крови и/или тромбоцитопении <100 000 клеток/мкл крови очередное введение препарата Винорелбин-АМЕДАРТ откладывают до восстановления их исходного количества.

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 пожилых пациентов.

Фармакокинетика винорелбина у пожилых пациентов не изменяется.

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 и тщательный контроль гематологических показателей у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика винорелбина у пациентов с нарушением функции почек не изучалась. В связи с низкой почечной элиминацией винорелбина не требуется снижение дозы препарата Винорелбин-АМЕДАРТ при применении у пациентов данной группы.

Дети

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

Способ применения

Вводить строго внутривенно.

Инtrateкальное введение может привести к летальному исходу, категорически запрещено!

Необходимо предварительное разведение концентрата!

Концентрат разводят в 20-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или в 5 % растворе декстрозы для инъекций.

Приготовленный раствор вводят в виде 6-10 минутной инфузии.

Сразу же после завершения инфузии следует ввести не менее 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для промывания вены.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к винорелбину или другим винкаалкалоидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Исходное абсолютное число нейтрофилов $<1\ 500$ клеток/мкл крови.
- Исходное число тромбоцитов $<100\ 000$ клеток/мкл крови.
- Инфекционные заболевания в день начала терапии или перенесенные в течение последних 2-х недель.
- Совместное применение с вакциной против желтой лихорадки.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

- Следует соблюдать осторожность при совместном применении винорелбина с сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, антагонистами витамина К, макролидами, кобицистатом, ингибиторами протеазы, лапатинибом (см. раздел 4.5).
- Следует соблюдать осторожность при применении винорелбина у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе, у пациентов с тяжелым общим состоянием, при печеночной недостаточности тяжелой степени (см. раздел 4.2).

Препарат Винорелбин-АМЕДАРТ предназначен исключительно для внутривенного введения. Интратекальное введение приводит к летальному исходу, категорически запрещено!

Применять только по назначению врача.

Поскольку ингибирование системы гемопоза является основным фактором риска, связанным с применением винорелбина, необходим тщательный гематологический контроль в период применения препарата Винорелбин-АМЕДАРТ. Перед каждым очередным введением препарата Винорелбин-АМЕДАРТ следует определять число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина.

Основной нежелательной реакцией, ограничивающей дозу, является нейтропения. Этот эффект не является кумулятивным, имеет nadir в диапазоне от 7 до 14 дней после введения, показатели быстро восстанавливаются в течение 5–7 дней. Если количество нейтрофилов становится ниже $1\ 500$ клеток/мкл и/или количество тромбоцитов ниже $100\ 000$ клеток/мкл, то введение препарата Винорелбин-АМЕДАРТ должно быть отложено до восстановления их количества.

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.

При появлении одышки, кашля или гипоксии невыясненной этиологии следует обследовать пациента для исключения легочной токсичности.

Попадание концентрата на кожу, слизистые оболочки или в глаза может привести к ожогу.

Если это произошло, пострадавшие участки следует немедленно и тщательно промыть 0,9 % раствором натрия хлорида.

Препарат Винорелбин-АМЕДАРТ не следует применять одновременно с проведением рентгенотерапии, особенно захватывающей область печени.

Не рекомендуется совместное применение с живыми аттенуированными вакцинами, фенитоином, итраконазолом, позаконазолом, кетоконазолом.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, характерные для всех цитотоксических препаратов

Совместное применение противопоказано:

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

Совместное применение не рекомендуется:

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: 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 противоопухолевыми средствами. В случае применения у пациента пероральных антикоагулянтов требуется более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО).

Макролиды (кларитромицин, эритромицин, телитромицин): риск повышения токсичности антимитотического агента вследствие уменьшения его печеночного метаболизма. Тщательный клинический и лабораторный мониторинг. При возможности – применение альтернативных антибиотиков.

Кобицистат: увеличение нейротоксичности антимитотического агента вследствие снижения его печеночного метаболизма. Тщательный клинический мониторинг. При возможности – коррекция дозы 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:

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

Совместное применение с осторожностью:

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

При совместном применении принять во внимание:

Митомицин С: повышение легочной токсичности митомицина и винкаалкалоидов.

Индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина: винкаалкалоиды являются субстратом для Р-гликопротеина, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Винорелбин-АМЕДАРТ 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.

В метаболизме винорелбина участвует изофермент CYP3A4. Совместное применение с сильными ингибиторами данного изофермента (кетоконазол, итраконазол) может повышать концентрацию винорелбина в плазме крови; комбинация с сильными индукторами данного изофермента (рифампицин, фенитоин) может снижать концентрацию винорелбина в плазме крови.

Отсутствует взаимное влияние

При совместном применении винорелбина с цисплатином в течение нескольких циклов лечения. Однако частота встречаемости гранулоцитопении, ассоциированной с приемом винорелбина в комбинации с цисплатином, была выше, чем при применении винорелбина в монотерапии.

В клиническом исследовании 1 фазы, изучавшем комбинацию винорелбина для в/в введения и лапатиниба, наблюдалось увеличение проявлений нейтропении степени 3/4. В данном исследовании рекомендованная доза винорелбина составляла 22,5 мг/м² в день 1 и день 8 каждые 3 недели в сочетании с 1000 мг лапатиниба ежедневно. Такая комбинация

должна применяться с осторожностью.

Пищевые продукты не влияют на фармакокинетические свойства винорелбина.

Фармацевтическое взаимодействие

Не использовать щелочные растворы для разбавления концентрата (возможно выпадение осадка). Не смешивать готовый раствор для инфузий препарата Винорелбин-АМЕДАРТ с другими лекарственными препаратами для внутривенного введения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы контрацепции в период применения препарата Винорелбин-АМЕДАРТ, а также в течение трех 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 Винорелбин-АМЕДАРТ противопоказан во время беременности.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли винорелбин в грудное молоко. Невозможно исключить риск токсического действия винорелбина в период грудного вскармливания.

Грудное вскармливание должно быть прекращено до начала применения препарата Винорелбин-АМЕДАРТ. Препарат Винорелбин-АМЕДАРТ 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 Винорелбин-АМЕДАРТ.

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

Специальных исследований по влиянию препарата Винорелбин-АМЕДАРТ на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Тем не менее,

пациентам 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: 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).

Частота возникновения	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто	бактериальные, вирусные и грибковые инфекции различных локализаций (респираторные, гастроинтестинальные, мочевыводящих путей), от умеренной до средней степени тяжести, обычно обратимые при соответствующем лечении
Нечасто	тяжелый сепсис с органной недостаточностью; септицемия
Очень редко	осложненная септицемия (в некоторых случаях – с летальным исходом)
Частота неизвестна	нейтропенический сепсис
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	миелосупрессия, приводящая в основном к нейтропении (является обратимой, количество нейтрофилов восстанавливается в течение 5-7 дней, не кумулятивна); анемия
Часто	тромбоцитопения
Частота неизвестна	фебрильная нейтропения; панцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Частота неизвестна	системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактоидного типа)
<i>Эндокринные нарушения</i>	
Частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Редко	тяжелая гипонатриемия
Частота неизвестна	анорексия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Очень часто	неврологические нарушения, включая снижение или потерю сухожильных рефлексов. Сообщалось о развитии слабости нижних конечностей при длительном проведении химиотерапии
Нечасто	тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами, обычно обратимые
Частота неизвестна	синдром задней обратимой энцефалопатии
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Редко	ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, в некоторых случаях – с летальным исходом)
Очень редко	тахикардия, фибрилляция, нарушения сердечного ритма
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	снижение артериального давления, повышение артериального давления, ощущение «приливов», похолодание конечностей
Редко	снижение артериального давления тяжелой степени, коллапс
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	одышка, бронхоспазм
Редко	интерстициальная пневмония (в некоторых случаях – с летальным исходом)
Частота неизвестна	тромбоэмболия легочной артерии
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	стоматит, тошнота, рвота, запор (в некоторых случаях приводит к паралитической кишечной непроходимости)
Часто	диарея (обычно умеренной или средней степени тяжести)
Редко	паралитическая кишечная непроходимость (лечение может быть продолжено после восстановления нормальной моторики кишечника); панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Очень часто	транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз без клинической симптоматики
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	алопеция, обычно умеренной степени
Редко	генерализованные кожные реакции
Частота неизвестна	эритема на ладонях и стопах, гиперпигментация кожи по ходу вены
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто	артралгия, боль в височно-нижнечелюстном суставе, миалгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто	реакции в месте введения могут включать эритему, жгучую боль, изменение цвета вены и флебит в месте введения (степень 3-4: 3,7 % при монотерапии винорелбином)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Часто	астения, слабость, лихорадка, боль различной локализации, включая боль в грудной клетке и в области опухоли
Редко	некроз тканей в месте введения. Данный эффект может быть уменьшен при правильной установке внутривенной иглы или катетера, а также за счет болюсного введения препарата и обильного промывания вены после окончания инфузии

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

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

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Основным токсическим эффектом вследствие передозировки является подавление функции костного мозга, иногда – в сочетании с инфекцией, лихорадкой, паралитической кишечной непроходимостью и нарушением функции печени.

Лечение

Специфический антидот не известен.

В случае передозировки необходима госпитализация и тщательный мониторинг функций жизненно важных органов. Должны быть предприняты соответствующие меры – переливание крови, введение антибиотиков, факторов роста. Рекомендуется мониторирование 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

Винорелбин – противоопухолевое средство растительного происхождения из группы полусинтетических винкаалкалоидов, выделенный из растения рода *Vinca* (барвинок). Нарушает полимеризацию тубулина в процессе клеточного митоза. Блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе. Действует преимущественно на митотические микротрубочки; при применении высоких доз оказывает влияние также на аксональные микротрубочки. Эффект спирализации тубулина, вызываемый винорелбином, выражен слабее, чем у винкристина.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Объем распределения винорелбина высокий, 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 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-деацетилвинорелбина, являющегося основным активным 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). 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).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не использовать щелочные растворы для разбавления концентрата (возможно выпадение осадка). Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения готовый препарат подлежит немедленному применению.

Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 °C до 8 °C в защищенном от света месте (если приготовление раствора происходило в асептических условиях).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C (флакон в пачке) для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл, 3,5 мл или 5 мл во флакон из бесцветного стекла, укупоренные резиновыми пробками с фторполимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся или импортную.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (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

Инструкции по введению раствора для инфузий

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Подготовка к введению и введение препарата должны осуществляться медицинским персоналом, обученным работе с химиотерапевтическими препаратами. Персоналу следует использовать защиту для глаз, одноразовые перчатки, маску и фартук.

Раствор для инфузий следует вводить строго внутривенно: до начала введения препарата

необходимо убедиться, что игла или катетер точно установлены в вену.

При экстравазации следует прекратить вливание, 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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7-495-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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