

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Винельбин

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Винельбин

Международное непатентованное название: винорелбин (vinorelbine)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Состав

1 мл содержит:

активное вещество: винорелбина дитартрат, соответствующий винорелбину 10 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций q.s. до 1 мл.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01CA04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Винорелбин (алкалоид барвинка розового, получаемый полусинтетическим путем) - противоопухолевое средство из группы винкаалкалоидов. Нарушает полимеризацию тубулина в фазах G2 и M клеточного цикла. Блокирует митоз, вызывает разрушение клеток в интерфазе (G2) 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.

Фармакокинетика. После внутривенного введения препарата прослеживается трехфазная кинетика. Средний период полувыведения в конечной фазе составляет 40 (27,7-43,6) часов. Связь с белками плазмы составляет 79,6 – 91,2 %. Интенсивно связывается с клетками крови и особенно с тромбоцитами (78%). Хорошо проникает в ткани и задерживается в них длительное время. Большие количества определяются в селезенке, печени, почках, легких и вилочковой железе, умеренные – в сердце и мышцах, минимальные – в жировой ткани, головном и костном мозге. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация в легких в 300 раз превышает концентрацию в плазме. Метаболизируется в печени, главным образом под действием изоформы фермента CYP 3A4, относящегося к системе цитохромов P₄₅₀. Образует ряд метаболитов; один из метаболитов – диацетилвинорелбин сохраняет противоопухолевую активность. Выводится преимущественно с желчью. Фармакокинетика винорелбина, вводимого в дозе 20 мг/м² еженедельно у пациентов с умеренной или выраженной печёночной недостаточностью, не меняется. Фармакокинетика винорелбина не зависит от возраста пациентов.

Показания к применению

- распространенный неоперабельный немелкоклеточный рак легкого;
- распространенный рак молочной железы, рефрактерный или прогрессирующий после химиотерапии, включающей антрациклины;
- рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии (в комбинации с малыми дозами пероральных глюкокортикостероидов).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к винкаалкалоидам или другим составным частям препарата;
- исходное содержание нейтрофилов <1500 клеток/мкл крови и тромбоцитов <75 000 клеток/мкл крови;
- тяжелые инфекционные заболевания во время начала терапии или перенесенные в течение последних 2-х недель;
- выраженная недостаточность функции печени, не связанная с опухолевым процессом;

- потребность в постоянной оксигенотерапии – у больных с опухолью легкого;
- беременность и период лактации;
- детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью – при дыхательной недостаточности, угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. после предыдущей химиотерапии или лучевого лечения), печеночной и почечной недостаточности, запорах или явлениях кишечной непроходимости в анамнезе, нейропатии в анамнезе, одновременном приеме ингибиторов изофермента СУР3А4.

Способ применения и дозы

Препарат Винельбин применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. При выборе дозы и режима введения в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

Препарат Винельбин вводится строго внутривенно в виде 6-10 минутной инфузии.

В режиме монотерапии обычная доза препарата составляет 25-30 мг/м² поверхности тела один раз в неделю. Препарат разводят в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы до концентрации 1,5-3,0 мг/мл. После введения препарата вену следует промыть, введя дополнительно не менее 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Для пациентов с площадью поверхности тела ≥ 2 м² разовая доза препарата Винельбин, вводимого внутривенно не должна превышать 60 мг.

При полихимиотерапии доза и частота введения препарата Винельбин зависят от конкретной программы противоопухолевой терапии.

Коррекция режима дозирования препарата Винельбин при гематотоксичности (в зависимости от гематологических показателей).

Число нейтрофилов в день введения препарата (клетки/мкл)	Процент от стартовой дозы препарата Винельбин
1500	100 %
От 1000 до 1499	50 %
<1000	Не вводят. Повторяют определение числа нейтрофилов через 1 неделю. При пропуске 3-х еженедельных введений препарата подряд из-за содержания нейтрофилов

	<1000 клеток/мкл, лечение препаратом Винельбин не возобновляют.
<i>Примечание: у пациентов с лихорадкой и/или сепсисом на фоне нейтропении в период лечения препаратом Винельбин или при пропуске 2-х еженедельных введений препарата подряд из-за низкого содержания нейтрофилов дозы при последующих введениях должны быть следующими:</i>	
1500	75 %
От 1000 до 1499	37,5 %
<1000	Не вводят. Повторяют определение числа нейтрофилов через 1 неделю. При пропуске 3-х еженедельных введений препарата подряд из-за содержания нейтрофилов <1000 клеток/мкл, лечение препаратом Винельбин не возобновляют.

Коррекция режима дозирования препарата Винельбин при печеночной недостаточности.

Концентрация общего билирубина (мкмоль/л)	Процент от стартовой дозы препарата Винельбин
≤ 34,2	100 %
От 35,9 до 51,3	50 %
> 51,3	25 %

Дети: безопасность и эффективность препарата Винельбин у детей не изучена.

Пожилые люди: какие-либо специальные инструкции по применению препарата Винельбин у пожилых людей отсутствуют.

Побочное действие

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Наименьшее число нейтрофилов наблюдается на 7-10 день от начала терапии, восстановление происходит в последующие 5-7 дней. Кумулирования гематотоксичности не отмечено.

Со стороны иммунной системы: анафилактический шок или ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: снижение или выпадение глубоких сухожильных

рефлексов, периферическая нейропатия (парестезии, гиперестезии), слабость в ногах, боль в области челюстей, тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами, как правило, обратимого характера.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение артериального давления, «приливы» жара к лицу и похолодание конечностей, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), коллапс, тахикардия, ощущение сердцебиения и нарушение сердечного ритма.

Со стороны органов дыхания: одышка, бронхоспазм, интерстициальная пневмония (при комбинированной терапии с митомицином), острый респираторный дистресс-синдром, отек легких.

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, стоматит, запор, диарея, панкреатит, парез кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, преходящее повышение уровня билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны кожи и кожных придатков: алопеция, кожные высыпания.

Местные реакции: боль/жжение или покраснение в месте инъекции, изменение окраски вены, флебит; при экстравазации – воспаление подкожной жировой клетчатки, возможно, некроз окружающих тканей.

Прочие: слабость, миалгия, артралгия, лихорадка, боли различной локализации, включая боль в области грудной клетки и в области опухолевых образований, гипонатриемия, геморрагический цистит и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Передозировка

Основные ожидаемые проявления передозировки включают в себя подавление функции костного мозга и проявления нейротоксичности. Специфический антидот не известен. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

При совместном применении с другими цитостатиками возможно взаимное усугубление побочных эффектов, в первую очередь – миелосупрессии.

При совместном применении с митомицином возможно развитие острой дыхательной недостаточности.

При применении совместно с паклитакселом повышается риск нейротоксичности.

Применение на фоне лучевой терапии приводит к радиосенсибилизации. Применение винорелбина после лучевой терапии может привести к повторному появлению лучевых реакций.

Одновременное применение препарата с индукторами и ингибиторами цитохрома P₄₅₀ может привести к изменению фармакокинетики винорелбина.

При одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 возможно увеличение серьезных побочных эффектов.

Особые указания

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

Лечение Винельбином проводят под строгим гематологическим контролем, определяя число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и уровень гемоглобина перед каждой очередной инъекцией.

При выраженном нарушении функции печени дозы препарата Винельбин следует снижать в зависимости от концентрации общего билирубина.

При нарушении функции почек необходимо усиленное наблюдение за больным. До и во время лечения (перед каждой очередной инъекцией) необходимо определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина.

При появлении признаков нейротоксичности 2-ой и более степени лечение препаратом следует отменить.

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

При экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, оставшуюся дозу вводят в другую вену.

Во время и в течение, по крайней мере, трех месяцев после прекращения терапии необходимо использовать надежные методы контрацепции.

При попадании препарата Винельбин в глаза их следует обильно и тщательно промыть водой.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 1 мл или 5 мл в прозрачном стеклянном флаконе, тип I (USP), вместимостью 2 мл или 5 мл соответственно. Флакон укупорен резиновой пробкой и запечатан алюминиевым

колпачком с полипропиленовым диском (flip-off). Каждый флакон помещен в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8° С в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не замораживать.

После дополнительного разведения препарата срок хранения составляет 24 часа (при комнатной температуре).

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование заявителя/производителя

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия

Д-61346, Бад Хомбург, в.д.Х., Германия

Произведено: Фрезениус Каби Онколоджи Лимитед, Индия

19, HPSIDC, Индастриал Эреа, Бадди, район Солан, (Х.П.)-173 205, Индия

Адрес представительства компании «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ» в Москве:

119435, Москва, Большой Саввинский переулок, д.12, стр. 5

Тел.: (495) 970-81-62

Представитель фирмы
Специалист по регистрации



Дмитриева А.В.