

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**Винорелбин медак**

**Регистрационный номер:** ЛСР-006189/08 от 04.08.2008

**Торговое название препарата:** Винорелбин медак

**Международное непатентованное название:** винорелбин (vinorelbine)

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

В 1 мл препарата содержится:

*активное вещество:* винорелбина дитартрат – 13,85 мг (соответствует 10 мг винорелбина);

*вспомогательные вещества:* вода для инъекций.

Флакон заполнен азотом (для создания инертной атмосферы).

**Описание**

Прозрачная, бесцветная или светло-желтая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, алкалоид.

**Код АТХ:** L01CA04.

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика.**

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

Винорелбин 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 также оказывает влияние на аксональные микротрубочки. Эффект спирализации тубулина, вызываемый винорелбином, выражен слабее, чем у винкристина.

**Фармакокинетика.**

*Распределение*

Объем распределения винорелбина высокий (диапазон объема распределения - 25,4 – 40,1 л/кг), что свидетельствует об экстенсивном распределении винорелбина в тканях.

Связывание с белками плазмы крови незначительное и составляет 13,5 %; винорелбин активно связывается с форменными элементами крови, особенно с тромбоцитами (78 %).

Хорошо проникает в легочную ткань, где его концентрация в 300 раз превышает концентрацию винорелбина в плазме крови. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

*Метаболизм*

Винорелбин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP 3A4 цитохрома P450. Все метаболиты идентифицированы и фармакологически неактивны, за исключением 4-О-деацетил-винорелбина, который является основным активным метаболитом в плазме крови. Сульфо- и глюкуроновые конъюгаты не выявлены.

*Выведение*

Средний период полувыведения препарата в конечной фазе элиминации обычно составляет более 40 ч (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).

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

#### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Фармакокинетика винорелбина не изменяется у пациентов с недостаточностью функции печени. Тем не менее, в качестве меры предосторожности рекомендуется снижение дозы до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела и тщательный контроль гематологических показателей у пациентов со средней или тяжелой степенью нарушения функции печени.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетические свойства винорелбина не исследовалось. Однако, благодаря низкому уровню почечной элиминации, снижение дозы винорелбина у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

##### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика винорелбина у пожилых пациентов не изменяется. Однако, вследствие ослабленности пожилых пациентов следует соблюдать меры предосторожности при увеличении дозы винорелбина.

#### **Показания к применению**

- немелкоклеточный рак легкого, стадия III и IV;
- рак молочной железы.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к винорелбину или другим алкалоидам барвинка, а также другим компонентам препарата;
- исходное количество нейтрофилов < 1 500 клеток/мкл крови;
- содержание тромбоцитов < 100 000 клеток/мкл крови;
- тяжелые инфекционные заболевания на момент начала терапии, или перенесенные в течение 2 предшествовавших терапии недель;
- одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения винорелбина у детей не изучены).

**С осторожностью** следует применять препарат Винорелбин медак у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе, нарушением функции печени средней и тяжелой степени, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP 3A4.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Винорелбин противопоказан в период беременности в связи с эмбриотоксическим действием.

Винорелбин противопоказан в период грудного вскармливания. Грудное вскармливание должно быть прекращено до начала приема препарата.

#### **Способ применения и дозы**

Винорелбин медак применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Режим дозирования, частота введения и длительность терапии препаратом Винорелбин медак определяется лечащим врачом.

Препарат вводится строго внутривенно.

Инtrateкальный путь введения категорически запрещен ввиду риска развития летального

исхода.

Перед применением концентрат разводят 20-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы и вводят внутривенно болюсно в течение 5-10 минут. Возможно разведение в 125 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или

5 % раствора декстрозы. В этом случае препарат вводят внутривенно в виде 20 – 30-минутной ин-фузии. Сразу же после введения препарата вену следует промыть не менее чем 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

В режиме монотерапии доза препарата составляет 25-30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела один раз в неделю.

При комбинированной химиотерапии стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, но частота введения уменьшается - в дни 1 и 5 каждые 3 недели или в дни 1 и 8 каждые 3 неде-ли - в зависимости от протокола противоопухолевой терапии.

Доза и частота введения винорелбина зависят от конкретной схемы противоопухолевой терапии.

Максимальная разовая доза препарата, вводимого внутривенно, не должна превышать 60 мг.

Коррекция режима дозирования при гематологической токсичности

При снижении количества нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл крови и/или тромбоцитопении менее 100 000 клеток/мкл крови очередное введение препарата откладывают до нормализации показателей периферической крови.

Коррекция режима дозирования препарата при нарушениях функции печени

Пациентам с выраженным нарушением функции печени рекомендуется снижение дозы винорелбина до 20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела и постоянный контроль гематологических показателей.

Коррекция режима дозирования препарата при нарушениях функции почек

В связи с тем, что препарат выводится через почки в небольших количествах, коррекция режима дозирования у пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика винорелбина у пожилых пациентов не изменяется. Однако, вследствие ослабленности пожилых пациентов следует соблюдать меры предосторожности при увеличении дозы винорелбина.

### **Побочное действие**

Побочные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна – единичные постмаркетинговые сообщения, частота которых не может быть оценена по имеющимся данным.

#### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Часто:* бактериальные, вирусные или грибковые инфекции респираторного, желудочно-кишечного и мочевыводящего тракта от легкой до средней степени тяжести, обычно обратимые при соответствующем лечении.

*Нечасто:* тяжелый сепсис с множественной органной недостаточностью, септицемия.

*Очень редко:* осложненная септицемия, иногда с летальным исходом.

*Частота неизвестна:* нейтропенический сепсис.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

*Часто:* тромбоцитопения.

*Частота неизвестна:* фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Часто:* аллергические реакции (кожные реакции, реакции со стороны дыхательной системы).

*Частота неизвестна:* системные аллергические реакции (анафилактические реакции или анафилактический шок, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек).

Нарушения со стороны эндокринной системы

*Частота неизвестна:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ 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, как правило, обратимого характера.

*Частота неизвестна:* слабость нижних конечностей при длительной химиотерапии.

Нарушения со стороны сердца

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

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

*Частота неизвестна:* сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

*Нечасто:* повышение или снижение артериального давления, 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 (особенно при комбинированной терапии с митомицином).

*Очень редко:* дыхательная недостаточность.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень часто:* стоматит, тошнота, рвота, запор, эзофагит.

*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» ферментов без клинической симптоматики (повышение концентрации общего билирубина, активности щелочной фосфатазы, аспартат-аминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Очень часто:* алопеция (обычно умеренной степени).

*Редко:* генерализованные кожные реакции.

*Частота неизвестна:* эритема на ладонях и стопах (синдром ладонно-подошвенной дизестезии).

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

*Часто:* артралгия, миалгия, боль в височно-челюстном суставе.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Очень часто:* эритема, жгучая 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 (при экстравазации).

## **Передозировка**

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

Специфический антидот неизвестен.

В случае передозировки пациента следует госпитализировать и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Лечение симптоматическое: переливание крови, введение факторов роста или антибиотиков широкого спектра действия.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия** ***Фармацевтическое взаимодействие***

Не следует использовать щелочные растворы для разбавления концентрата (возможно выпадение осадка).

Не следует смешивать готовый раствор для инфузий препарата Винорелбин медак с другими лекарственными препаратами для внутривенного введения, за исключением рекомендованных.

### ***Фармакодинамическое взаимодействие***

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

*Циклоспорин, такролимус:* выраженная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

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

*Цитостатики:* возможно взаимное усугубление побочных эффектов, в первую очередь – миелосупрессии.

*Пероральные антикоагулянты:* возможно взаимное усугубление побочных эффектов, следует проводить систематический контроль МНО (международного нормализованного отношения), а также тщательный контроль общего состояния пациента.

*Ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина* (например, верапамил, циклоспорин и хинидин): влияют на концентрацию винорелбина в плазме крови, т.к. винорелбин является субстратом этого транспортного белка.

### ***Фармакокинетическое взаимодействие***

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

*Фенитоин:* возможно снижение противосудорожного действия фенитоина из-за подавления всасывания фенитоина в желудочно-кишечном тракте или снижение эффективности или увеличение токсичности винорелбина вследствие усиления фенитоином печеночного метаболизма.

*Ингибиторы изофермента CYP 3A4* (например, кетоконазол, кларитромицин, эритромицин и ритонавир): увеличение нейротоксичности винорелбина вследствие увеличения концентрации винорелбина в плазме крови в результате снижения его метаболизма в печени.

*Индукторы изофермента CYP 3A4* (например, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин): уменьшение концентрации винорелбина в плазме крови вследствие усиления его метаболизма в печени.

*Митомицин*: усиление легочной токсичности митомицина (риск развития бронхоспазма, острой дыхательной недостаточности, в редких случаях – интерстициальной пневмонии). Возможно развитие острой дыхательной недостаточности.

*Индукторы и ингибиторы цитохрома P450*: возможно изменение фармакокинетики винорелбина..

### **Особые указания**

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

В период лечения должен проводиться тщательный гематологический контроль с определением гемоглобина и количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов перед очередным введением.

Препарат предназначен только для внутривенного введения. Интратекальное введение категорически запрещено из-за возможного летального исхода.

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.

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

Попадание концентрата на кожу, слизистые оболочки или в глаза может привести к сильному раздражению и даже изъязвлению роговицы. В этом случае необходимо тщательно промыть пострадавшие участки 0,9 % раствором натрия хлорида.

Винорелбин не следует применять одновременно с проведением лучевой терапии, особенно захватывающей область печени.

При экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, промыть вену 0,9 % раствором натрия хлорида и для профилактики флебита немедленно ввести глюкокортикостероиды. Оставшуюся часть дозы препарата вводят в другую вену.

Препарат следует использовать с осторожностью с сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Одновременное применение препарата с фенитоином, интраконазолом, живыми аттенуированными вакцинами не рекомендуется.

### ***Влияние на фертильность***

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы контрацепции в период лечения препаратом Винорелбин медак. Кроме того, женщинам необходимо продолжать применять надежные способы контрацепции в течение трех месяцев, а мужчинам 6 месяцев после завершения лечения.

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

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

### ***Инструкции по введению готового раствора и утилизации отходов***

Подготовка к введению и введение препарата винорелбин должны осуществляться медицинским персоналом, обученным работе с химиотерапевтическими препаратами. Персоналу следует использовать одноразовые очки, перчатки, маску и фартук. При обращении с винорелбином должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.

Препарат следует вводить строго внутривенно: до начала введения препарата важно

убедиться в том, что игла или катетер установлены точно в вене.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Не изучалось. Однако, применение винорелбина увеличивает риск возникновения головокружения, тошноты, рвоты и проявления других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции и, таким образом, снижающих способность управлять автомобилем и использовать механизмы.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

По 10 мг/1 мл или 50 мг/5 мл в стеклянных флаконах.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

### **Условия хранения**

При температуре 2-8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения:**

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

### **Производитель**

Производитель готовой лекарственной формы:

Онкомед Мануфэкчуринг а.с.

Карасек 2229/16 621 00 Брно-Речковице, Чешская республика /

Karasek 2229/1b 621 00 Brno-Reckovice, Czech republik

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку, маркировку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

### **Представитель производителя в РФ**

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Телефон/факс: (495) 971-3291