

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ВІНОРЕЛЬБІН (VINORELBINE)

Склад:

діюча речовина: вінорельбін

1 мл розчину містить вінорельбіну тартрату еквівалентно вінорельбіну 10 мг;

допоміжні речовини: кислота винна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Протипухлинні препарати. Алкалоїди барвінку та їх аналоги. Код АТХ L01C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вінорельбін – протипухлинний лікарський засіб рослинного походження з групи напівсинтетичних алкалоїдів, отриманий з рослини родини барвінку.

Препарат блокує мітоз клітин на стадії метафази G2-M, спричиняючи загибель клітин під час інтерфази або при подальшому мітозі. На молекулярному рівні впливає на динамічну рівновагу тубуліну в апараті мікротрубочок клітини. Вінорельбін пригнічує полімеризацію тубуліну, зв'язуючись переважно з мітотичними мікротрубочками, а у більш високих концентраціях сприяє впливу на аксональні мікротрубочки. Індукція спіралізації тубуліну під дією вінорельбіну виражена слабше, ніж при застосуванні вінкристину.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення вінорельбін широко розподіляється у тканинах. Кінетика вінорельбіну в плазмі крові трьохфазна. Середній період напіввиведення препарату у термінальній фазі становить 40 годин. Кліренс із плазми крові дуже високий – приблизно 0,8-1 л/год×кг. Зв'язування з білками плазми крові становить 50-80 %. Виводиться переважно з жовчю.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Недрібноклітинний рак легень.
- Метастатичний рак молочної залози.
- Рак передміхурової залози, резистентний до гормонотерапії (у комбінації з малими дозами глюкокортикостероїдів для внутрішнього застосування).

Протипоказання.

Не допускається інтратекальне введення препарату.

- Підвищена чутливість до вінорельбіну та до інших компонентів препарату або до інших алкалоїдів барвінку;
- кількість нейтрофілів менше 1500/мм³ ($1,5 \times 10^9$ /л) або тяжкі поточні чи нещодавно перенесені інфекційні захворювання (протягом останніх 2 тижнів);
- кількість тромбоцитів менше 100000/мм³ (100×10^9 /л);
- виражена печінкова недостатність, не пов'язана з пухлинним процесом;
- препарат не слід призначати жінкам репродуктивного віку, які не користуються ефективними контрацептивними засобами;

- застосування вакцини від жовтої гарячки;
- не рекомендується у комбінації з фенітоїном та ітраконазолом;
- не рекомендується проведення вакцинацій живими атенуйованими вакцинами у період лікування вінорельбіном.

Особливі заходи безпеки.

Працювати з препаратом повинен лише підготовлений персонал.

Необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами і шапочками або комбінезонами).

Слід вживати усіх заходів для запобігання попаданню розчинів вінорельбіну в очі. Якщо це все ж сталося, очі слід негайно промити 0,9 % розчином натрію хлориду.

У разі розливання або розбризкування розчинів вінорельбіну забруднену ділянку слід витерти і промити.

Після завершення роботи з препаратом робоче місце слід ретельно очистити і вимити руки та обличчя.

Невикористані залишки препарату, а також усі інструменти та матеріали, що контактували з вінорельбіном при приготуванні та введенні розчинів для інфузій і прибиранні, необхідно знищувати згідно із затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

Слід з обережністю прибирати екскрети і блювоту пацієнтів.

Вагітних медичних працівників потрібно попереджати, що препарат є цитотоксичним і що їм слід уникати роботи з ним.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів

Оскільки при онкологічних захворюваннях зростає ризик розвитку тромбозів, пацієнтам часто призначають антикоагулянти. Враховуючи високу інтраіндивідуальну варіабельність показників згортання крові при онкологічних захворюваннях, а також можливу взаємодію між пероральними антикоагулянтами і протипухлинними препаратами, необхідно частіше контролювати протромбіновий індекс (міжнародний нормалізований індекс (INR)).

Протипоказані комбінації

Фенітоїн (взаємодія відзначена з доксорубіцином, даунорубіцином, карбоплатином, цисплатином, кармустином, вінкристином, вінбластином, блеоміцином і метотрексатом): ризик виникнення судом, оскільки протипухлинні препарати знижують абсорбцію фенітоїну у травному тракті.

Вакцина проти жовтої гарячки: ризик розвитку тяжкої генералізованої інфекції з можливим летальним наслідком.

Небажані комбінації

Живі атенуйовані вакцини: ризик розвитку тяжкої генералізованої хвороби. Ризик особливо високий у пацієнтів із пригніченням імунної системи. При можливості слід використовувати інактивовані вакцини (наприклад проти поліомієліту).

Комбінації, що вимагають уваги

Циклоспорин (взаємодія відзначена з доксорубіцином і етопозидом): можлива надмірна імуносупресія з ризиком виникнення лімфопроліферації.

Такролімус: можлива надмірна імуносупресія з ризиком виникнення лімфопроліферації.

Взаємодії, характерні для алкалоїдів барвінку

Небажані комбінації

Ітраконазол: посилення нейротоксичності ітраконазолу внаслідок зниження печінкового метаболізму.

Комбінації, що вимагають уваги

Мітоміцин С: ризик виникнення бронхоспазму та диспное, інтерстиціальної пневмонії через посилення побічних реакцій мітоміцину С.

Взаємодії, характерні для вінорельбіну

При комбінованому застосуванні вінорельбіну та інших препаратів з мієлосупресивною дією може посилюватися пригнічення функції кісткового мозку.

Оскільки ізофермент CYP3A4 відіграє головну роль у метаболізмі вінорельбіну, при супутньому застосуванні індукторів (фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, карбамазепіну, *Hypericum Perforatum*) або інгібіторів CYP3A4 (ітраконазолу, кетоконазолу, інгібіторів протеази ВІЛ, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, нефазодону) концентрація вінорельбіну у крові може змінюватися.

Вінорельбін є субстратом для Р-глікопротеїну, тому при супутньому застосуванні інгібіторів (ритонавіру, кларитроміцину, циклоспорину, верапамілу, хінідину) або індукторів цього транспортного білка (фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, карбамазепіну, *Hypericum Perforatum*) концентрація вінорельбіну в крові може змінюватися.

При комбінації хіміотерапії вінорельбіном і цисплатином (комбінація, що часто застосовується) фармакологічні параметри дії вінорельбіну не змінюються. Однак частота розвитку гранулоцитопенії при такій комбінованій терапії вища, ніж при монотерапії вінорельбіном.

Можливо, вінорельбін посилює захоплення метотрексату клітинами у випадку, коли препарати застосовують одночасно. Таким чином, для досягнення терапевтичного ефекту необхідна менша кількість метотрексату.

L-аспарагіназа може знижувати кліренс вінорельбіну у печінці, підвищуючи його токсичність. Для зменшення проявів даної взаємодії вінорельбін слід призначати за 12-24 години до застосування L-аспарагінази.

Особливості застосування.

У процесі лікування вінорельбіном необхідно регулярно контролювати гематологічні показники (перед кожним введенням препарату визначати рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і тромбоцитів у периферичній крові). Головним дозозлімітуючим побічним ефектом при лікуванні вінорельбіном є нейтропенія. Вона має некумулятивний характер. Мінімальна кількість нейтрофілів у крові спостерігається через 7-14 днів після введення препарату, після чого показники швидко нормалізуються (протягом 5-7 днів). При зниженні кількості нейтрофілів до рівня менше $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) і кількості тромбоцитів до рівня менше $100000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$) введення вінорельбіну відстрочують до нормалізації гематологічних показників.

У разі агранулоцитозу (менше $2000/\text{мм}^3$ ($2 \times 10^9/\text{л}$)) пацієнт повинен перебувати під пильним наглядом, а чергове введення препарату відстрочують до нормалізації гематологічних показників.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки рекомендується призначати нижчі дози.

Необхідна обережність у початковий період лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок, оскільки клінічні дослідження з участю таких хворих не проводилися.

Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Слід запобігати випадковому потраплянню розчинів вінорельбіну в очі, оскільки це може спричинити тяжке подразнення або навіть утворення виразок на рогівці.

Препарат не можна призначати одночасно з променевою терапією на ділянку печінки.

При появі ознак нейротоксичності II і вищого ступеня застосування вінорельбіну необхідно відмінити.

При появі задишки, кашлю або гіпоксії нез'ясованої етіології необхідно провести обстеження пацієнта для виключення легеневої токсичності.

Після додаткового розведення препарату 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози його фізична і хімічна стабільність зберігається протягом 8 днів при кімнатній температурі (20 ± 5 °C) або у холодильнику (при температурі від 2 до 8 °C).

З мікробіологічної точки зору препарат після розведення слід використати негайно. Якщо препарат не вводили негайно, лікар бере на себе відповідальність щодо умов і тривалості його зберігання до введення. Зазвичай тривалість такого зберігання не повинна

перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8 °С, за винятком тих випадків, коли розведення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Припускається, що при застосуванні вінорельбіну у період вагітності можливе виникнення серйозних вад у новонароджених.

Препарат протипоказаний у період вагітності.

За життєвими показаннями вінорельбін можна застосовувати вагітним тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Лікар повинен попередити вагітну про можливі негативні наслідки лікування та отримати її письмову згоду на введення препарату. Потрібно ретельно стежити за розвитком плода у період лікування вагітної.

Під час і протягом принаймні 3 місяців після припинення терапії жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати надійні методи контрацепції для виключення вагітності у цей період. Невідомо, чи екскретується препарат у грудне молоко. Не можна виключати ризику потрапляння препарату у грудне молоко, тому на період лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Зважаючи на можливу генотоксичну дію вінорельбіну, чоловікам рекомендується запобігати зачаття у процесі лікування і протягом 6 місяців (мінімум 3 місяці) після закінчення терапії препаратом.

Оскільки лікування вінорельбіном може спричинити необоротну безплідність, чоловікам, які бажають стати батьками у майбутньому, рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії вінорельбіном.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не досліджувалася.

Спосіб застосування та дози.

Препарат можна вводити лише внутрішньовенно.

Інtrateкальне введення не допускається.

Перед введенням розчину вінорельбіну необхідно впевнитися, що голка знаходиться у вені.

При монотерапії зазвичай доза препарату для внутрішньовенного введення становить 25-30 мг/м² поверхні тіла 1 раз на тиждень.

При комбінованій терапії доза і частота введення залежать від схеми лікування.

Розчин для ін'єкцій розводити 20-50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і вводити внутрішньовенно протягом 6-10 хв. Завжди після введення розчину вінорельбіну вену слід промити, вводячи як мінімум 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. У разі порушень функції печінки дозу препарату необхідно зменшувати до 20 мг/м² поверхні тіла та ретельно контролювати лабораторні показники функції печінки.

Недрібноклітинний рак легенів.

При монотерапії вінорельбіном зазвичай вводити у дозі 25-30 мг/м² поверхні тіла 1 раз на тиждень. У комбінації з іншими протипухлинними засобами схема введення залежить від протоколу лікування. Зазвичай препарат вводити у такій самій дозі (25-30 мг/м² поверхні тіла), але через більші проміжки часу, наприклад у 1-й і 5-й дні або 1-й і 8-й дні курсу тривалістю 3 тижні.

Гормонорезистентний рак передміхурової залози

Звичайна доза – 30 мг/м² у 1-й та 8-й день кожні 3 тижні разом із низькою дозою кортикостероїдів щоденно (гідрокортизон у дозі 40 мг на добу).

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження не виявили будь-якої різниці у пацієнтів літнього віку щодо швидкості відповідної реакції на лікування, хоча не можна виключити більш виражену чутливість у деяких із цих пацієнтів.

Інструкції персоналу

Приготуванням розчинів для інфузій повинен займатися кваліфікований персонал у спеціально відведеній зоні, де забороняється палити, їсти та пити.

При роботі з вінорельбіном необхідно дотримуватися правил роботи з цитотоксичними препаратами та обов'язково користуватися халатами з довгими рукавами, захисними масками, шапочками, захисними окулярами, стерильними одноразовими рукавичками, аркушами для захисту робочих поверхонь і контейнерами або мішками для токсичних відходів.

Вагітних медичних працівників потрібно попереджати, що препарат є цитотоксичним і їм необхідно уникати роботи з ним.

Перед введенням розчину для інфузій його слід перевірити візуально. Дозволяється вводити лише прозорі безбарвні або світло-жовтого кольору розчини без механічних включень.

При потрапленні препарату у навколишні тканини можливе місцеве подразнення і навіть некроз тканин. У разі попадання розчину вінорельбіну поза вену слід негайно припинити введення і виконати аспірацію препарату. Залишок розчину для інфузій вводити в іншу вену. Локальні підшкірні ін'єкції 1 мл гіалуронідази 250 МО/мл навколо ураженого місця, а також помірно гарячі компреси сприяють дифузії препарату, що потрапив поза вену, і знижують ризик розвитку подразнення та некрозу.

У разі появи геморагій у місці введення препарату для зменшення ризику виникнення флєбіту слід негайно прийняти глюкокортикостероїди.

При потрапленні розчинів вінорельбіну в очі їх необхідно негайно промити великою кількістю води. У разі потраплення препарату на шкіру її слід ретельно промити великою кількістю води, потім водою з милом і знову великою кількістю води.

Необхідно з обережністю прибирати екскрети і блювоту пацієнтів.

З будь-якими розбитими контейнерами слід поводитись як із небезпечними відходами і вживати відповідних запобіжних заходів.

Токсичні відходи потрібно знищувати згідно з вимогами шляхом спалення у спеціально маркованих жорстких контейнерах.

Діти.

Немає даних щодо ефективності та безпеки застосування вінорельбіну дітям, тому препарат не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: тяжка гранулоцитопенія та агранулоцитоз із ризиком розвитку суперінфекції, що може становити загрозу життю пацієнта; гіпоплазія кісткового мозку, іноді пов'язана з інфекціями, гарячкою та паралітичним ілеусом.

Лікування: переливання концентрованої суміші гранулоцитів; введення препаратів, що стимулюють гранулоцитопоез; антибіотикотерапія. Симптоматична та підтримуюча терапія. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: бактеріальні, вірусні або грибові інфекції різної локалізації, септицемія (у тому числі з летальним наслідком), нейтропенічний сепсис (у тому числі з летальним наслідком).

З боку системи крові та лімфатичної системи: пригнічення функції кісткового мозку, що проявляється переважно нейтропенією; лейкопенія; анемія; агранулоцитоз; гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи: системні алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок або анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк.

З боку метаболізму: гіпонатріємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ).

З боку нервової системи: зниження глибоких сухожильних рефлексів, парестезії з сенсорними і моторними симптомами, слабкість нижніх кінцівок, синдром Гійєна-Барре.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, відчуття припливів і похолодання кінцівок, ішемічна хвороба серця, стенокардія, транзиторні зміни ЕКГ, інфаркт міокарда, тяжка артеріальна гіпотензія, колапс, тахікардія, відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, бронхоспазм. Ці реакції можуть виникати як через кілька хвилин після введення препарату, так і через кілька годин. Інтерстиціальні захворювання легенів.

З боку травного тракту: парез кишечника, запор, нудота і блювання, діарея, стоматит, езофагіт, анорексія, панкреатит, паралітична непрохідність кишечника.

З боку гепатобіліарної системи: відхилення від норми результатів печінкових тестів (транзиторне підвищення рівнів загального білірубіну, лужної фосфатази, АЛТ, АСТ).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, шкірні реакції (висипання, свербіж, кропив'янка, еритема долонь і підошов).

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: міалгія, артралгія, біль у щелепах; при тривалому застосуванні можлива підвищена втомлюваність м'язів нижніх кінцівок.

З боку нирок і сечовидільної системи: підвищення рівня креатиніну.

Ефекти загального характеру та місцеві реакції: підвищена втомлюваність, пропасниця, біль різної локалізації (зокрема біль у грудях та біль у місці пухлини), астенія, реакції у місці введення (еритема, печіння, біль, зміни кольору вени і шкіри у місці введення, місцевий флебіт), целюліт, некроз м'яких тканин у місці введення.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Розводити вінорельбін можна лише стерильними розчинами, зазначеними у розділі «Спосіб застосування та дози».

Не допускається розведення препарату лужними розчинами, оскільки у лужному середовищі може утворюватися осад.

Вінорельбін не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному флаконі або шприці.

Категорія відпуску. За рецептом.