

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Фирелбин**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Фирелбин

**Международное непатентованное наименование:** Винорелбин

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

**Состав**

1 мл содержит:

*действующее вещество:*

винорелбина тартрат 13,85 мг

в пересчете на винорелбин 10,00 мг;

*вспомогательное вещество:*

вода для инъекций до 1,00 мл.

**Описание**

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная 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). 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.

## **Фармакокинетика**

### **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.

### **Метаболизм**

Винорелбин биотрансформируется в печени под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P<sub>450</sub>. Все метаболиты идентифицированы и являются неактивными, за исключением 4-О-деацетилвинорелбина, являющегося основным активным метаболитом в плазме крови. Сульфо- и глюкуроновые конъюгаты не выявлены.

### **Выведение**

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.

### **Показания к применению**

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

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к винорелбину или другим винкаалкалоидам, а также к любому из компонентов препарата;
- 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;
- детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения винорелбина у детей не изучены).

### **С осторожностью**

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе, у пациентов с тяжелым общим состоянием, при печеночной недостаточности тяжелой степени;
- при совместном применении с сильными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, антагонистами витамина К, макролидами, кобицистатом, ингибиторами протеазы, лапатинибом. Подробную информацию см. в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»;
- у пациентов из японской популяции (в связи с более частыми случаями развития интерстициальных легочных нарушений у данной категории пациентов).

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

#### 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 лекарственного препарата позволяют предположить существование потенциального риска токсического действия на эмбрион и плод.

Препарат противопоказан во время беременности.

#### Грудное вскармливание

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.

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

## **Способ применения и дозы**

### 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.

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/м<sup>2</sup> один раз в неделю.

### Режим комбинированной химиотерапии

Стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м<sup>2</sup>, 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.

### Коррекции 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 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.

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность применения винорелбина у детей не изучены.

Препарат противопоказан у детей.

#### *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/м<sup>2</sup> 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 при применении у пациентов данной группы.

#### 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 вене.

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.

#### Хранение готового раствора для инфузий

С микробиологической точки зрения готовый раствор для инфузий следует использовать немедленно.

Если раствор не был введен немедленно, медицинский работник берет на себя ответственность за условия и продолжительность его хранения до введения. Длительность такого хранения не должна превышать 24 ч при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте (если приготовление раствора происходило в асептических условиях).

Неиспользованный раствор должен быть утилизирован согласно регламенту лечебно-профилактического учреждения.

#### **Побочное действие**

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (единичные постмаркетинговые сообщения, частота не может быть оценена по имеющимся данным).

<b>Частота возникновения</b>	<b>Нежелательные реакции</b>
<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u>	
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
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	
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
<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>	
Частота неизвестна	системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактоидного типа)
<u>Нарушения со стороны эндокринной системы</u>	
Частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u>	
Редко	тяжелая гипонатриемия
Частота неизвестна	анорексия
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>	
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
<u>Нарушения со стороны сердца</u>	
Редко	ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, в некоторых случаях - с летальным исходом)

<b>Частота возникновения</b>	<b>Нежелательные реакции</b>
Очень редко	тахикардия, фибрилляция, нарушения сердечного ритма
<u>Нарушения со стороны сосудов</u>	
Нечасто	снижение артериального давления, повышение артериального давления, ощущение «приливов», похолодание конечностей
Редко	снижение артериального давления тяжелой степени, коллапс
<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	
Нечасто	одышка, бронхоспазм
Редко	интерстициальная пневмония (в некоторых случаях - с летальным исходом).
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>	
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
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>	
Очень часто	транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз без клинической симптоматики
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u>	
Очень часто	алопеция, обычно умеренной степени
Редко	генерализованные кожные реакции
Частота неизвестна	эритема на ладонях и стопах
<u>Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</u>	
Часто	артралгия, боль в височно-нижнечелюстном суставе, миалгия
<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u>	
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 препаратом)
Часто	астения, слабость, лихорадка, боль различной локализации, включая боль в грудной клетке и в области опухоли

Частота возникновения	Нежелательные реакции
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

## **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.

### Неотложная помощь

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.

### Антидот

Специфический антидот не известен.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

### **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 МНО (международного нормализованного отношения).

*Макролиды (klarитромицин, 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 (циклоsporин, 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 антимитотического агента из-за снижения его метаболизма в печени. Необходим тщательный клинический мониторинг, при возможности – корректировка дозы антимитотического 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 винорелбина 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 I 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/м<sup>2</sup> 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 с другими лекарственными препаратами для внутривенного введения.

#### **Особые указания**

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

Применять только по назначению врача.

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

Основной нежелательной реакцией, ограничивающей дозу, является нейтропения. Этот эффект не является кумулятивным, имеет надир в диапазоне от 7 до 14 дня после введения, показатели быстро восстанавливаются в течение 5-7 дней. Если количество нейтрофилов

становится ниже 1500 клеток/мкл и/или количество тромбоцитов ниже 100 000 клеток/мкл, то введение препарата 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 не следует применять одновременно с проведением рентгенотерапии, особенно захватывающей область печени.

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

### **Влияние на фертильность**

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы контрацепции в период применения препарата, а также в течение трех месяцев после окончания химиотерапии.

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.

### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Специальных исследований по влиянию препарата 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.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл.

#### *Первичная упаковка лекарственного препарата*

По 1 мл, 3,5 мл или 5 мл препарата во флаконы бесцветного или светозащитного стекла, I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

#### *Вторичная упаковка лекарственного препарата*

По 1, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку (если флаконов больше одного - с перегородками) из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 50, 85 или 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Коробки помещают в групповую упаковку

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес:

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Тел: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия,

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com

Представитель компании  
АО «Фармасинтез-Норд»



Н.Ю. Малых