ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІНОРЕЛЬБІН «ЕБЕВЕ»

(VINORELBIN «EBEWE»)

Склад:

діюча речовина: вінорельбін;

1 мл концентрату містить вінорельбіну 10 мг (у вигляді вінорельбіну тартрату 13,85 мг);

допоміжна речовина: вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безколірного до світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкалоїди барвінку та їх аналоги.

Код АТХ L01C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вінорельбін є антинеопластичним лікарським засобом із родини алкалоїдів барвінку, однак, на відміну від інших алкалоїдів барвінку, катарантинова складова молекули вінорельбіну структурно модифікована. На молекулярному рівні вінорельбін впливає на динамічну рівновагу тубуліну в мікротрубочковому апараті клітини. Вінорельбін інгібує полімеризацію тубуліну і зв’язується переважно з мітотичними мікротрубочками, вплив на аксональні мікротрубочки спостерігається лише при високих концентраціях препарату. Індукція спіралізації тубуліну під дією вінорельбіну виражена слабше, ніж при застосуванні вінкристину.

Препарат блокує мітоз на стадіях G2-M, спричиняючи загибель клітин під час інтерфази або при подальшому мітозі.

Фармакокінетика.

Розподіл. Рівноважний об’єм розподілу вінорельбіну великий і в середньому становить 21,2л/кг (діапазон 7,5–39,7 л/кг), що свідчить про екстенсивний розподіл у тканинах організму. Зв’язування з білками плазми крові низьке (13,5 %). Однак вінорельбін добре зв’язується з клітинними елементами крові, особливо тромбоцитами (78 %). Значною мірою поглинається легенями, де за даними хірургічних біопсій досягає концентрацій до 300 разів вищих, ніж у сироватці крові. Вінорельбін не виявляється у тканинах центральної нервової системи. Фармакокінетика введеного внутрішньовенно вінорельбіну до дози 45 мг/м^2 виявилася лінійною.

Біотрансформація. Усі метаболіти вінорельбіну утворюються за участі ізоферменту CYP3A4 системи цитохрому P450, крім 4-O-деацетилвінорельбіну, який формується за участі карбоксилестераз. 4-O-деацетилвінорельбін є єдиним активним метаболітом і головним метаболітом, що виявляється у крові. Сульфатні і глюкуронідні кон’югати не виявлено.
Виведення. Середній період напіввиведення в термінальній фазі становить близько 40 годин. Кліренс вінорельбіну високий, він наближається до швидкості печінкового кровотоку і становить у середньому 0,72 л/год./кг (діапазон 0,32-1,26 л/год./кг). Менше 20 % внутрішньовенної дози виводиться нирками, переважно у незміненому вигляді. Більша частина препарату виводиться з жовчю у вигляді незміненого вінорельбіну та його метаболітів.

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функції нирок та печінки.

Фармакокінетика вінорельбіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок не вивчалася, однак зниження доз у таких випадках не потрібне, враховуючи низьку ниркову екскрецію вінорельбіну.

Результати дослідження фармакокінетики вінорельбіну у пацієнток з раком молочної залози з метастазами у печінку показали, що зміна середнього кліренсу вінорельбіну спостерігалася лише при ураженні понад 75 % печінки.

Під час фармакокінетичного дослідження з підбором доз у рамках I фази у 6 онкологічних пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки (рівнем білірубіну не більше, ніж у 2 рази вище за верхню межу норми (ВМН) і рівнями трансаміназ не більше, ніж у 5 разів вище за ВМН), які отримували вінорельбін у дозах до 25 мг/м^2 поверхні тіла, а також у 8 онкологічних пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (рівнем білірубіну понад 2 рази вище за ВМН і рівнями трансаміназ понад 5 разів вище за ВМН), які отримували вінорельбін у дозах до 20 мг/м^2 поверхні тіла, середній загальний кліренс вінорельбіну був порівнянний із кліренсом у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Тобто фармакокінетика вінорельбіну не змінюється у пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки. Однак як запобіжний захід рекомендується зменшувати дозу до 20 мг/м^2 поверхні тіла та систематично контролювати гематологічні показники у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

Літні пацієнти

Дослідження на літніх (старше 70 років) хворих на недрібноклітинний рак легенів показало, що фармакокінетика вінорельбіну у пацієнтів старшого віку не змінюється. Однак оскільки літні пацієнти ослаблені, при збільшенні доз вінорельбіну необхідна обережність.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні залежності

Була продемонстрована сильна залежність між системною експозицією вінорельбіну та

зниженням кількості лейкоцитів або поліморфноядерних клітин.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Для лікування недрібноклітинного раку легенів (стадія 3–4).

– Для лікування метастатичного раку молочної залози (стадія 4) в режимі монотерапії, при неефективності або неможливості застосування терапії антрациклінами або таксанами.

Протипоказання.

Не допускається інтратекальне введення препарату.

- Підвищена чутливість до вінорельбіну або до інших алкалоїдів барвінку, або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Кількість нейтрофілів <1500/мм^3 (1,5×10^9/л) або тяжкі поточні, чи нещодавно перенесені інфекційні захворювання (протягом останніх 2 тижнів).
- Кількість тромбоцитів менше 100000/мм^3(100×10^9/л).
- Застосування у комбінації з вакциною від жовтої гарячки.
- Застосування фертильним жінкам, які не використовують ефективні методи контрацепції.
- Період годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Працювати з лікарським засобом повинен лише підготовлений персонал.

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

Дуже важливо уникати контакту лікарського засобу з очима: якщо лікарський засіб розпилювати під тиском, виникає ризик тяжкого подразнення і навіть утворення виразок рогівки. У разі потрапляння препарату в очі їх необхідно негайно ретельно 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.

Вагітним медичним працівникам забороняється працювати з препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів.

При онкологічних захворюваннях зростає ризик розвитку тромбозів, пацієнтам часто призначають *антикоагулянти.* Враховуючи високу внутрішньосуб'єктну варіабельність коагуляційного статусу у онкохворих, а також потенційно можливу взаємодію між пероральними антикоагулянтами і протипухлинними препаратами, необхідно частіше контролювати МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення).

Протипоказані комбінації.

Вакцина проти жовтої гарячки: ризик розвитку летальної генералізованої інфекції.

Небажані комбінації.

Живі атенуйовані вакцини: ризик розвитку генералізованої інфекції з можливим летальним наслідком, особливо у пацієнтів з імунодефіцитом унаслідок наявного захворювання. Рекомендується застосовувати інактивовані вакцини, якщо такі існують (наприклад, проти поліомієліту).

Фенітоїн: ризик посилення судом, оскільки протипухлинні препарати знижують абсорбцію фенітоїну у травному тракті, а також ризик посилення токсичних ефектів або зниження ефективності цитотоксичних препаратів унаслідок посилення печінкового метаболізму, спричиненого фенітоїном.

Комбінації, які вимагають уваги.

Циклоспорин та такролімус: можлива надмірна імуносупресія з ризиком розвитку лімфопроліферації.

Взаємодії, характерні для алкалоїдів барвінку.

Небажані комбінації.

Ітраконазол: посилення нейротоксичності алкалоїдів барвінку внаслідок зниження їх печінкового метаболізму.

Комбінації, які вимагають особливих запобіжних заходів.

Інгібітори протеази ВІЛ: можливе посилення токсичності антимітотичних препаратів внаслідок зниження їх печінкового метаболізму, спричиненого інгібіторами протеази. В таких випадках необхідний регулярний клінічний контроль стану хворого та, за необхідності, корекція доз антимітотичних препаратів.

Комбінації, які вимагають уваги.

Мітоміцин С: ризик посилення легеневої токсичності мітоміцину С та алкалоїдів барвінку. При одночасному застосуванні даної комбінації існує ризик виникнення бронхоспазмів і диспное, у рідких випадках – інтерстиціального пневмоніту.

Оскільки алкалоїди барвінку є субстратами для Р-глікопротеїну, необхідна обережність при супутньому застосуванні сильних інгібіторів або індукторів цього транспортного білка.

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 сильних інгібіторів цього ізоферменту (таких як кетоконазол, ітраконазол) концентрація вінорельбіну у крові може підвищуватися, а при супутньому застосуванні сильних індукторів CYP3A4 (таких як рифампіцин, фенітоїн) – знижуватися.

При поліхіміотерапії вінорельбіном і цисплатином не спостерігається взаємної фармакокінетичної взаємодії протягом декількох курсів лікування. Однак частота розвитку гранулоцитопенії при такій комбінованій терапії вища, ніж при монотерапії вінорельбіном.

У клінічних дослідженнях I фази із внутрішньовенним введенням вінорельбіну в поєднанні з лапатинібом було продемонстровано збільшення випадків виникнення нейтропенії 3–4 ступеня. У рамках цього дослідження рекомендована доза вінорельбіну для внутрішньовенного введення за тритижневим планом 1-ї та 8-ї доби становила 22,5 мг/м^2 у поєднанні зі щоденною дозою в 1000 мг лапатинібу. Цю комбінацію слід призначати з обережністю.

Особливості застосування.

Особливі застереження.

Вінорельбін слід застосовувати під наглядом лікаря, що має досвід застосування хіміотерапії.

Лікарський засіб призначений тільки для внутрішньовенного застосування.

У процесі лікування вінорельбіном необхідно регулярно контролювати гематологічні показники (перед кожним введенням препарату слід визначати рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і тромбоцитів у периферичній крові). Дозу препарату визначають відповідно до гематологічної картини. Головним дозолімітуючим 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 менш ніж 1500/мм^3 (1,5×10^9/л) і кількості тромбоцитів до рівня менш ніж 100000/мм^3 (100×10^9/л) введення вінорельбіну відтерміновують до нормалізації гематологічних показників.

Якщо у пацієнта спостерігаються ознаки або симптоми, що дозволяють припустити наявність інфекції, слід негайно провести дослідження.

Запобіжні заходи.

Особлива обережність рекомендована пацієнтам з ішемічним захворюванням серця в анамнезі.

Фармакокінетика вінорельбіну не змінюється у пацієнтів із помірною або серйозною печінковою недостатністю. Рекомендації щодо корекції доз для цих категорій пацієнтів наведені у розділі «Спосіб застосування та дози». Вінорельбін не слід застосовувати одночасно з радіотерапією або якщо ділянка опромінення охоплює печінку.

Враховуючи незначну ниркову екскрецію вінорельбіну, немає фармакокінетичних підстав для зниження доз препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Цей засіб специфічно протипоказаний для застосування із вакциною проти жовтої гарячки і загалом не рекомендується у комбінації з живими ослабленими вакцинами.

Необхідна обережність при супутньому застосуванні сильних інгібіторів або індукторів ізоферменту CYP3A4 системи цитохрому P450 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не рекомендується комбіноване застосування вінорельбіну з такими препаратами, як фенітоїн (як і всіх цитотоксиків), ітраконазол (як і всіх алкалоїдів барвнику).

Слід уникати потрапляння вінорельбіну в очі; існує ризик серйозного подразнення і навіть виразок рогівки, якщо препарат розпилювати під тиском. У такому випадку слід негайно промити око 0,9 % розчином натрію хлориду і звернутися до офтальмолога.

У пацієнтів, які належать до японської раси, частіше повідомляли про інтерстиціальні захворювання легень. Тому потрібно уважно спостерігати за пацієнтами, які належать до цієї групи населення.

Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективну контрацепцію протягом усього періоду лікування та щонайменше 7 місяців після закінчення лікування, а у випадку виникнення вагітності негайно повідомити про це лікаря.

Після розведення у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози була продемонстрована хімічна та фізична стабільність при використанні у концентраціях 0,43 мг/мл та 2,68 мг/мл упродовж 48 годин при 2-8 °С у захищеному від світла місці. З мікробіологічної точки зору розчин для інфузій слід вводити одразу ж після приготування. Якщо розчин не використати негайно, за тривалістю та умовами його зберігання має стежити медичний персонал. Зазвичай час зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо тільки розчин не готували у контрольованих та атестованих асептичних умовах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Даних щодо застосування вінорельбіну вагітним жінкам недостатньо. У репродуктивних дослідженнях у тварин вінорельбін був ембріо- і фетолетальним та тератогенним. Вінорельбін 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 вінорельбіну. Потрібно ретельно стежити за розвитком плода у

період лікування вагітної.

Під час застосування вінорельбіну фертильні жінки повинні використовувати ефективні методи контрацепції та повідомляти свого лікаря про настання вагітності. Якщо вагітність настала під час лікування, пацієнтку слід проінформувати про ризик для ненародженої дитини та встановити за нею ретельне спостереження. Слід розглянути також імовірність генетичної консультації.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає вінорельбін у грудне молоко. Виділення вінорельбіну у молоко у дослідженнях у тварин не вивчали. Перед початком лікування вінорельбіном годування груддю слід припинити.

Фертильність. Вінорельбін може мати генотоксичні ефекти. Чоловікам, які отримують лікування вінорельбіном, рекомендується не зачинати дитину протягом лікування та щонайменше 4 місяців після закінчення лікування. Жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективну контрацепцію протягом усього періоду лікування та щонайменше 7 місяців після закінчення лікування, а у випадку виникнення вагітності негайно повідомити про це лікаря. Через імовірність необоротного безпліддя через застосування вінорельбіну слід проконсультуватися зі спеціалістом щодо консервації сперми.

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

Дослідження щодо впливу вінорельбіну на здатність керувати автотранспортними засобами чи механізмами не проводилися, але з огляду на фармакодинамічний профіль вінорельбіну не очікується подібного впливу. Однак необхідно бути обережним при лікуванні вінорельбіном через можливе виникнення деяких небажаних ефектів, які знижують увагу і здатність до реагування (наприклад, нудота, підвищення температури або біль).

Спосіб застосування та дози.

Строго внутрішньовенне застосування після належного розведення.

Інтратекальне застосування вінорельбіну не допускається (може бути летальним).

Вінорельбін слід застосовувати під наглядом лікаря, який має значний досвід лікування цитостатиками.

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

При монотерапії звичайна доза препарату для внутрішньовенного введення становить 25–30 мг/м^2 поверхні тіла 1 раз на тиждень.

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

Інструкції щодо застосування та маніпуляцій.

Застосування.

- Вінорельбін можна застосовувати у вигляді повільної болюсної ін’єкції (протягом

5–10 хвилин) після розведення у 20–50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або розчину глюкози 50 мг/мл (5 %).

- Після застосування препарату завжди слід проводити інфузію принаймні 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (для промивання вени).

Недрібноклітинний рак легенів: при монотерапії звичайна доза становить 25–30 мг/м^2 поверхні тіла 1 раз на тиждень. У комбінації з іншими протипухлинними засобами схема введення залежить від протоколу лікування. Зазвичай препарат слід вводити у такій самій дозі (25–30 мг/м^2), але через менші проміжки часу, наприклад, 1-й та 5-й дні або 1-й та 8-й дні з курсу кожен 3 тиждень згідно зі схемою.

Метастатичний рак молочної залози: звичайна доза становить 25–30 мг/м^2 1 раз на тиждень.

Максимально допустима доза для одного введення – 35,4 мг/м^2 площі поверхні тіла. Максимально допустима загальна доза для одного введення – 60 мг.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (вік понад 70 років).

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. Фармакокінетика вінорельбіну з віком не змінюється.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Фармакокінетика вінорельбіну не змінюється у пацієнтів із помірною або серйозною печінковою недостатністю. Однак у пацієнтів із серйозною печінковою недостатністю як застережний засіб рекомендується знижена доза до 20 мг/м^2 та уважний моніторинг гематологічних параметрів.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Враховуючи незначну ниркову екскрецію вінорельбіну, немає фармакокінетичних підстав для зниження доз вінорельбіну для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Інструкції для персоналу.

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

При роботі з вінорельбіном необхідно додержуватися 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 що вони повинні 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.

Шприци та інфузійні системи слід ретельно з’єднувати для уникнення витоків (рекомендується застосування систем Luer-Lock). Екскрети і блювотні маси слід обережно ліквідувати.

Бризки і витоки рідини слід витирати.

Слід найретельніше уникати контакту з очами. Після кожного випадку потрапляння в очі їх слід негайно промити фізіологічним розчином (9 мг/мл, 0,9 %).

Після виготовлення розчину слід ретельно очистити всі поверхні можливого контакту, а руки і обличчя слід вимити.

Була продемонстрована сумісність препарату зі скляними флаконами, інфузійними мішками з полівінілхлориду чи вінілацетату, а також інфузійними системами з трубками із ПВХ.

Вінорельбін можна вводити повільно у формі внутрішньовенної болюсної ін’єкції (протягом 5–10 хвилин) після розбавлення у 20–50 мл фізіологічного розчину (0,9%) або 50 мг/мл (5 %) розчину глюкози. Після введення препарату завжди слід промивати вену із застосуванням принаймні 250 мл фізіологічного розчину.

Оскільки Вінорельбін необхідно застосовувати виключно внутрішньовенно, перед введенням препарату слід впевнитися, що голка знаходиться у вені. При потраплянні препарату в оточуючі тканини можливе значне подразнення. Якщо це сталося, слід негайно припинити

введення, промити вену 0,9% розчином натрію хлориду і виконати аспірацію препарату. Залишок розчину для інфузії вводять в іншу вену. Помірно гарячі компреси сприяють дифузії препарату, який потрапив поза вену, і, ймовірно, знижують ризик розвитку целюліту. У разі екстравазації негайне внутрішньовенне введення кортикостероїдів дозволяє знизити ризик розвитку флебіту.

Необхідно з обережністю прибирати екскрети і блювоту пацієнтів.

З будь-якими розбитими контейнерами слід поводитися як з 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 лікарський засіб не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: передозування препарату може спричинити гіпоплазію кісткового мозку, яка іноді супроводжується розвитком інфекцій, гарячки і паралітичної непрохідності кишечнику.

Лікування: симптоматична та підтримуюча терапія, а також переливання гранулоцитарної маси, введення препаратів, які стимулюють гранулоцитопоез, та антибіотикотерапія широкого спектра дії за рішенням лікаря.

Специфічний антидот невідомий.

–

Побічні реакції.

Нижче подані небажані реакції, про які повідомлялося частіше, ніж про окремі випадки, за системами органів та частотою. Категорії частоти визначені згідно з MedDRA: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (від ≥ 1/1 000 до < 1/100), поодинокі (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), рідкісні (< 1/10 000), невідомо (неможливо встановити частоту з наявних даних).

Також додаткові побічні реакції, що були отримані в процесі постмаркетингового застосування, зазначені в категорії «невідомо» згідно з MedDRA.

Зазначені нижче небажані реакції також описано за класифікацією ВООЗ, враховуючи критерій токсичності (G).

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції на препарат, як пригнічення кісткового мозку з нейтропенією, анемія, неврологічні розлади, шлунково-кишкова токсичність з нудотою, блюванням, стоматитом і запором, тимчасові підвищення показників печінкової функції, алопеція і місцевий флебіт.

Інфекції та інвазії. Часті: інфекція бактеріальна, вірусна або грибкова з різною локалізацією (дихальні шляхи, сечовивідні шляхи, травний тракт), слабко виражена або помірна, зазвичай

оборотна при належному лікуванні. Нечасті: серйозний сепсис із недостатністю інших внутрішніх органів, септицемія. Рідкісні: ускладнена та іноді летальна септицемія. Невідомо: нейтропенічний сепсис.

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже часті: пригнічення кісткового мозку, як наслідок – переважно нейтропенія (G3: 24.3%; G4: 27.8%), оборотна упродовж 5–7 днів і не кумулятивна з часом анемія (G3-4: 7.4%). Часті: може виникати тромбоцитопенія (G3-4: 2.5%), вона рідко буває серйозною. Невідомо: фебрильна нейтропенія, панцитопенія, лейкопенія (G (1-4)).

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

Ендокринні розлади. Невідомо: недостатня секреція антидіуретичного гормону (НСАДГ).

Метаболічні порушення. Поодинокі: серйозна гіпонатріємія. Невідомо: анорексія.

З боку нервової системи. Дуже часті: неврологічні розлади, включаючи втрату глибокого сухожильного рефлексу; після тривалої хіміотерапії повідомлялося про слабкість нижніх кінцівок. Нечасті: серйозні парестезії із сенсорними та моторними симптомами. Невідомо: головний біль, запаморочення, синдром задньої оборотної енцефалопатії.Ці реакції є загалом оборотними.

З боку серцево-судинної системи. Нечасті: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, почервоніння шкіри, відчуття холоду на периферійних ділянках тіла, припливи та холод у кінцівках. Поодинокі: ішемічне захворювання серця (стенокардія, інфаркт міокарда, іноді з летальним кінцем), транзиторні зміни ЕКГ, серйозна артеріальна гіпотензія, колапс. Рідкісні: тахікардія, пальпітації та порушення серцевого ритму. Невідомо: серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. Нечасті: задишка і бронхоспазм, як і у випадку з іншими алкалоїдами барвінку. Ці реакції можуть виникати як через кілька хвилин після введення препарату, так і через кілька годин. Поодинокі: інтерстиціальна пневмопатія, зокрема у пацієнтів, яких лікували вінорельбіном у комбінації з мітоміцином.

З боку травного тракту. Дуже часті: стоматит (G1-4: 15% при застосуванні вінорельбіну як єдиного засобу); нудота і блювання (G 1-2: 30,4% та G 3-4: 2,2%), езофагіт, парез кишечнику. Антиеметична терапія може зменшити їхню частоту; основним симптомом є запор (G 3-4: 2,7%), що рідко прогресує до паралітичної кишкової непрохідності при застосуванні вінорельбіну як монотерапії та (G3-4:4,1%) при комбінації вінорельбіну та інших хіміотерапевтичних засобів. Часті: може виникати діарея, від слабкої до помірної. Поодинокі: паралітична кишкова непрохідність, лікування можна поновити після поновлення нормальної мотильності кишечнику, повідомлялося про панкреатит. Невідомо: біль в животі.

З боку гепатобіліарної системи. Дуже часті: відхилення від норми результатів печінкових тестів (G 1-2) (транзиторне підвищення рівнів загального білірубіну, лужної фосфатази, АЛТ (у 23 %), АСТ (у 27,6 %) без клінічних симптомів.

З *боку шкіри та підшкірної тканини.* Дуже часті: алопеція, зазвичай слабко виражена (G3-4: 4,1% при застосуванні вінорельбіну як монотерапії). Поодинокі: генералізовані зміни шкіри, шкірні реакції (висипання, свербіж, кропив’янка, еритема долонь і підошов). Невідомо: Гіперпігментація шкіри (змієподібна суправенозна гіперпігментація).

З боку кістково-м’язової системи. Часті: артралгія, включаючи біль у щелепах та міалгія.

З боку сечовидільної системи. Нечасті: підвищення рівня креатиніну.

Загальні порушення та місцеві реакції. Дуже часті: реакції у місці введення, включаючи еритема, пекучий біль, знебарвлення вени і локальний флебіт (G 3-4: 3,7% при застосуванні вінорельбіну як монотерапії). Часті: пацієнти, які отримували терапію із застосуванням вінорельбіну, скаржилися на астенію, підвищену втомлюваність, гарячку, біль у різних місцях, зокрема у грудях, біль у місці пухлини, пропасницю. Поодинокі: спостерігався локальний некроз, целюліт. Належне розташування внутрішньовенної голки або катетера та болюсна ін’єкція з наступним достатнім промиванням вени можуть обмежити ці ефекти.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі 2–8 °С.

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.

Упаковка. По 1 мл (10 мг) або 5 мл (50 мг) у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе, 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія

Мондзеєштрассе, 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія