Навельбин



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Винорелбин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 мл
винорелбина тартрат	13.85 мг,
что соответствует содержанию винорелбина основания	10 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и, азот (инертный газ).

1 мл - флаконы бесцветного стекла (10) - упаковки из пенопласта (термоконтейнеры) (1) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	5 мл
винорелбина тартрат	69.25 мг,
что соответствует содержанию винорелбина основания	50 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и, азот (инертный газ).

5 мл - флаконы бесцветного стекла (10) - упаковки из пенопласта (термоконтейнеры) (1) - пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, овальные, размер №3, светло-коричневого цвета, с красной надписью "N20"; содержимое капсул - вязкий раствор от светло-желтого до оранжево-желтого цвета.

	1 капс.
винорелбина тартрат	27.7 мг,
что соответствует содержанию винорелбина	20 мг

Вспомогательные вещества: этанол безводный - 5 мг, вода очищенная - 12.5 мг, глицерол - 2 мг, макрогол 400 - q.s. до 175 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, глицерол 85%, анидрисорб 85/70 (Д-сорбитол, 1,4-сорбитан, маннитол, высшие полиолы), среднецепочечные триглицериды PHOSAL 53 MST (фосфатидилхолин, глицериды, этанол), железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, продолговатые, размер №4, розового цвета, с красной надписью "N30"; содержимое капсул - вязкий раствор от светло-желтого до оранжево-желтого цвета.

	1 капс.
винорелбина тартрат	41.55 мг,
что соответствует содержанию винорелбина	30 мг

Вспомогательные вещества: этанол безводный - 7.5 мг, вода очищенная - 18.75 мг, глицерол - 3 мг, макрогол 400 -

q.s. до 262.5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, глицерол 85%, анидрисорб 85/70 (Д-сорбитол, 1,4-сорбитан, маннитол, высшие полиолы), среднецепочечные триглицериды PHOSAL 53 MST (фосфатидилхолин, глицериды, этанол), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат из группы винкаалкалоидов (алкалоид барвинка розового, получаемый полусинтетическим путем). Препарат блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе. На молекулярном уровне влияет на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Навельбин подавляет полимеризацию тубулина, связываясь преимущественно с митотическими микротрубочками, а в более высоких концентрациях оказывает также влияние на аксональные микротрубочки. Индукция спирализации тубулина под действием Навельбина выражена слабее, чем при применении винкристина.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} винорелбина достигается через 1.5-3 ч. Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40%. Прием пищи не влияет на степень всасывания.

После в/в введения кинетика винорелбина представляет собой трехфазный экспоненциальный процесс.

Связывание с белками плазмы составляет 13.5%. Интенсивно связывается с клетками крови и особенно с тромбоцитами (78%). Хорошо проникает в ткани и задерживается в них длительное время. Высокие концентрации винорелбина определяются в селезенке, печени, почках, легких и вилочковой железе, умеренные - в сердце и мышцах, минимальные - в жировой ткани и костном мозге. Концентрация в легких в 300 раз превышает концентрацию в плазме. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Биотрансформируется в печени, главным образом под действием изофермента CYP3A4 с образованием ряда метаболитов; основным, определяющимся в крови является диацетилвинорелбин, который сохраняет противоопухолевую активность. Выводится преимущественно с желчью. Средний $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 40 ч (27.7-43.6 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры Навельбина (вводимого в дозе 20 мг/м^2 еженедельно) не зависят от возраста пациентов и не меняются при умеренной или тяжелой печеночной недостаточности.

Показания к применению:

— немелкоклеточный рак легкого;

— рак молочной железы;

— рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии (в комбинации с малыми дозами ГКС для приема внутрь).

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— количество нейтрофилов менее 1500/мкл;

— количество тромбоцитов менее 75 000/мкл (для в/в введения) и менее 100 000/мкл (для приема внутрь);

— тяжелые инфекционные заболевания во время начала терапии или перенесенные в течение последних двух недель;

— выраженная недостаточность функции печени, не связанная с опухолевым процессом;

— потребность в постоянной оксигенотерапии у пациентов с опухолью легкого;

— заболевания и состояния, приводящие к снижению всасывания из ЖКТ (для приема внутрь);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к препарату и к другим винкаалкалоидам.

С *осторожностью* назначают препарат при дыхательной недостаточности, угнетении костномозгового кроветворения (в т.ч. после предыдущей химио- или лучевой терапии), запорах или явлениях кишечной непроходимости в анамнезе, невропатии в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Навельбин 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.

Концентрат Навельбина вводится строго в/в в виде 6-10-минутной инфузии.

Капсулы принимают внутрь целиком, запивая водой не разжевывая и не рассасывая их во рту.

В режиме монотерапии обычная доза препарата для в/в введения составляет 25-30 мг/м^2 поверхности тела один раз в неделю. Навельбин разводят в 0.9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы до концентрации 1.0-2.0 мг/мл (в среднем в 50 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 м^2 и более разовая доза Навельбина для в/в введения не должна превышать 60 мг.

Рекомендуемая разовая начальная доза Навельбина для приема внутрь составляет 60 мг/м^2 поверхности тела один раз в неделю. После третьего приема дозу рекомендуется увеличить до 80 мг/м^2.

Увеличение дозы с 60 мг/м^2 до 80 мг/м^2 может быть осуществлено, если на протяжении трех недель приема Навельбина не отмечено нейтропении 4 степени (менее 500/мкл), или был один эпизод нейтропении 3 степени (менее 1000/мкл, но более 500/мкл), и количество нейтрофилов перед очередным приемом не ниже 1500/мкл.

Минимальное число нейтрофилов (клеток/мкл), зафиксированное в первые 3 недели приема Навельбина внутрь в дозе 60 мг/м^2 в неделю	>1000	≥ 500 и <1000 (1 случай)	≥ 500 и <1000 (2 случая)	< 500
Рекомендуемая доза, начиная с 4-го приема	80 мг/м^2		60 мг/м^2	

Если при приеме Навельбина в дозе 80 мг/м^2 отмечена нейтропения 4 степени (менее 500/мкл) или 2 случая нейтропении 3 степени (менее 1000/мкл, но более 500/мкл), в последующие 3 приема необходимо снизить дозу Навельбина с 80 до 60 мг/м^2 в неделю.

Минимальное число	>1000	≥ 500 и <1000 (1	≥ 500 и <1000 (2	< 500

нейтрофилов (клеток/мкл), зафиксированное в первые 3 недели приема Навельбина внутрь в дозе 80 мг/м^2 в неделю		случай)	случая)	
Рекомендуемая доза, начиная с 4-го приема	80 мг/м^2		60 мг/м^2	

Если число нейтрофилов не снижалось менее 500/мкл, или не наблюдалось более одного снижения числа нейтрофилов в диапазоне от 500 до 1000/мкл в течение трех недель приема Навельбина в дозе 60 мг/м^2 (согласно приведенным выше рекомендациям), можно снова увеличить дозу препарата с 60 до 80 мг/м^2 в неделю.

Рекомендуемые дозы Навельбина для приема внутрь в зависимости от площади поверхности тела пациента (BSA) приводятся в следующей таблице.

Площадь поверхности тела (м^2)	**60 мг/м^2**	**80 мг/м^2**
	Доза (мг) в неделю	
От 0.95 до 1.0	60	80
От 1.05 до 1.14	70	90
От 1.15 до 1.24	70	100
От 1.25 до 1.34	80	100
От 1.35 до 1.44	80	110
От 1.44 до 1.54	90	120
От 1.55 до 1.64	100	130
От 1.65 до 1.74	100	140
От 1.75 до 1.84	110	140
От 1.85 до 1.94	110	150
1.95 и более	120	160

Для пациентов с BSA 2 м^2 и более общая разовая доза Навельбина для приема внутрь никогда не должна превышать 120 мг в неделю при назначении препарата в дозе 60 мг/м^2 и 160 мг в неделю при дозе 80 мг/м^2.

Применение Навельбина внутрь в дозах 60 мг/м^2 и 80 мг/м^2 соответствует в/в введению Навельбина в дозах 25 мг/м^2 и 30 мг/м^2.

При *полихимиотерапии* доза и частота введения Навельбина (как при в/в введении, так и при приеме внутрь) зависят от конкретной программы противоопухолевой терапии.

При снижении числа нейтрофилов менее 1500/мкл или тромбоцитов менее 75 000/мкл (при в/в введении) или менее 100 000/мкл (при приеме внутрь) очередное введение или прием внутрь Навельбина откладывают на 1 неделю. Если из-за гематологической токсичности пришлось воздержаться от 3 еженедельных введений или приемов препарата, применение Навельбина рекомендуется прекратить.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Навельбин следует назначать с осторожностью, в дозе, сниженной на 33%.

Безопасность и эффективность применения Навельбина у **детей** не изучена.

Специальной коррекции режима дозирования Навельбина у **лиц пожилого возраста** не требуется.

Побочное действие:

Приведенные ниже побочные эффекты встречались чаще, чем в единичных случаях. Использовались следующие критерии оценки частоты встречаемости нежелательных явлений: очень часто (>1/10); часто (>1/100,1/10); иногда (>1/1000, 1/100); редко (>1/10 000, 1/1000); крайне редко (1/10 000).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения, присоединение вторичных инфекций на фоне угнетения костномозгового кроветворения; часто - лихорадка (38°С) на фоне нейтропении; иногда - сепсис, септицемия; крайне редко - осложненная септицемия, в некоторых случаях приводящая к летальному исходу. Наименьшее число нейтрофилов наблюдается на 7-10 день от начала терапии, восстановление происходит в последующие 5-7 дней. Кумулирования гематотоксичности не отмечено.

Со стороны периферической нервной системы: очень часто - парестезии, гиперестезии, снижение или выпадение

глубоких сухожильных рефлексов; часто - слабость в ногах; иногда – тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами, как правило, обратимого характера.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда - повышение или снижение АД, приливы жара и похолодание конечностей; редко - ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), выраженная гипотония, коллапс; крайне редко - тахикардия, сердцебиение, нарушение сердечного ритма.

Со стороны дыхательной системы: иногда - одышка, бронхоспазм; редко – интерстициальная пневмония (при комбинированной терапии с митомицином), острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, стоматит, запор, диарея, преходящее повышение функциональных проб печени (АЛТ, АСТ); редко - панкреатит, повышение уровня билирубина, парез кишечника.

Со стороны иммунной системы: редко - анафилактический шок, ангионевротический отек.

Дерматологические реакции: часто - алопеция; редко — кожные высыпания.

Местные реакции: часто - боль/жжение или покраснение в месте инъекции, изменение окраски вены, флебит; при экстравазации - целлюлит; возможно - некроз окружающих тканей.

Прочие: часто - повышенная утомляемость, миалгии, артралгии, лихорадка, боли различной локализации, включая боль в грудной клетке, боль в нижней челюсти и в области опухолевых образований; редко - гипонатриемия; очень редко - геморрагический цистит и синдром неадекватной секреции АДГ.

Передозировка:

Симптомы: подавление функции костного мозга, нейротоксические реакции.

Лечение: в случае передозировки пациента следует госпитализировать; проводят симптоматическую терапию при тщательном контроле функций жизненно важных органов. Специфический антидот неизвестен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Навельбин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

При совместном применении с митомицином С возможно развитие острой дыхательной недостаточности.

При применении совместно с паклитакселом повышается риск нейротоксичности.

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

Одновременное применение препарата с индукторами и ингибиторами изоферментов цитохрома Р450 может привести к изменению фармакокинетики винорелбина.

Особые указания и меры предосторожности:

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

При выраженном нарушении функции печени дозы Навельбина следует снизить на 33%.

При нарушении функции почек необходимо контролировать состояние пациента.

При появлении признаков нейротоксичности 2 и более степени применение Навельбина следует прекратить.

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

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

В случае появления тошноты или рвоты после приема капсул Навельбина повторно ту же дозу принимать не следует.

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

При попадании действующего вещества в ротовую полость рекомендуется прополоскать рот водой или любым солевым раствором.

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

Т.к. в состав препарата входит сорбитол, Навельбин не следует использовать у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Контроль лабораторных показателей

Лечение препаратом проводят под строгим гематологическим контролем, определяя число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и уровень гемоглобина перед каждой очередной инъекцией или приемом внутрь. При снижении числа нейтрофилов менее 1500/мкл и/или тромбоцитов менее 75 000/мкл (для в/в введения) или менее 100 000/мкл (для приема внутрь) применение очередной дозы препарата откладывают до нормализации показателей, одновременно осуществляют контроль состояния пациента.

При нарушениях функции почек

При нарушении функции почек необходимо контролировать состояние пациента.

При нарушениях функции печени

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью Навельбин следует назначать с осторожностью, в дозе, сниженной на 33%.

Условия хранения:

Список Б. Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С.

Капсулы следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С.

После дополнительного разведения концентрата его физическая и химическая стабильность сохраняется в течение 8 дней при комнатной температуре (20°±5°С) или в холодильнике (при температуре от 2° до 8°С).

С микробиологической точки зрения препарат после разведения следует использовать немедленно. Если препарат не был введен немедленно, медицинский работник берет на себя ответственность за условия и продолжительность его хранения до введения. Обычно длительность такого хранения не должна превышать 24 ч при температуре от 2° до 8°С, за исключением тех случаев, когда разбавление производили в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Срок годности концентрата - 3 года. После дополнительного разведения препарата физиологическим раствором или раствором глюкозы срок хранения составляет 24 ч при комнатной температуре.

Срок годности капсул – 2.5 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Navelbin