

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### Фирелбин

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Фирелбин

**Международное непатентованное или группировочное 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

противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; алкалоиды барвинка и их аналоги

**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 K, 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.

#### 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.

### **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 ( $\geq 1/100$ ,

но <1/10), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но <1/100), редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно – органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	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
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	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
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Частота неизвестна	Системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактоидного типа)
<i>Эндокринные нарушения</i>	Частота неизвестна	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Редко	Тяжелая гипонатриемия
	Частота неизвестна	Анорексия
	Очень часто	Неврологические нарушения, включая снижение или потерю сухожильных

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		рефлексов. Сообщалось о развитии слабости нижних конечностей при длительном проведении химиотерапии
	Нечасто	Тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами, обычно обратимые
	Частота неизвестна	Синдром задней обратимой энцефалопатии
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Редко	Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, в некоторых случаях - с летальным исходом)
	Очень редко	Тахикардия, фибрилляция, нарушения сердечного ритма
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Снижение артериального давления, повышение артериального давления, ощущение «приливов», похолодание конечностей
	Редко	Снижение артериального давления тяжелой степени, коллапс
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Нечасто	Одышка, бронхоспазм
	Редко	Интерстициальная пневмония (в некоторых случаях - с летальным исходом).
	Частота неизвестна	Тромбоэмболия легочной артерии
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	Транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз без клинической симптоматики
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Алопеция, обычно умеренной степени
	Редко	Генерализованные кожные реакции
	Частота неизвестна	Эритема на ладонях и стопах, гиперпигментация кожи по ходу вены
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Артралгия, боль в височно-нижнечелюстном суставе, миалгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	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
	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 средствами**

### **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 антимиотического агента вследствие снижения его печеночного метаболизма. Тщательный клинический мониторинг. При возможности – коррекция дозы антимиотического агента.

**При совместном применении принять во внимание:**

*Иммуносупрессоры (циклоспорин, 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 антимиотического агента из-за снижения его метаболизма в печени. Необходим тщательный клинический мониторинг, при возможности – корректировка дозы антимиотического агента.

**При совместном применении принять во внимание:**

*Митомизин С*: повышение легочной токсичности митомизина 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 гемопоза 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 наadir 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, фениитоном, итраконазолом, позаконазолом, кетоконазолом.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

**Владелец регистрационного удостоверения/Производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

*Юридический адрес:* 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, помещ. 1-Н

Тел: +7 (812) 240-45-15

*Адрес производственной площадки:* г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197375, г. Санкт-Петербург, ул. Летчика Акаева, д. 8, кв. 3, стр. 1

Тел: 8-800-100-15-50,

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

Представитель компании

АО «Фармасинтез-Норд»

Н.Ю. Малых

## Листок-вкладыш – информация для пациента

**Фирелбин, 20 мг, капсулы**

**Фирелбин, 30 мг, капсулы**

Действующее вещество: винорелбин

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Фирелбин, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Фирелбин.
3. Прием препарата Фирелбин.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Фирелбин.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Фирелбин, и для чего его применяют**

Препарат Фирелбин содержит действующее вещество винорелбин. Винорелбин относится к противоопухолевым средствам растительного происхождения из группы полусинтетических винкаалкалоидов, выделенный из растения рода *Vinca* (барвинок).

### Показания к применению

Препарат Фирелбин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше для лечения:

- немелкоклеточного рака легкого;
- распространенного рака молочной железы.

### **Способ действия препарата Фирелбин**

Винорелбин оказывает влияние на опухолевую клетку при ее делении (клеточный митоз), вызывая гибель опухолевой клетки.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед приемом препарата Фирелбин**

### **Противопоказания**

#### **Не принимайте препарат Фирелбин:**

- если у Вас аллергия на винорелбин, другие алкалоиды барвинка или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас заболевания и состояния, приводящие к снижению всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- если Вам проводили значимую резекцию (удаление) желудка или двенадцатиперстной кишки;
- если у Вас исходное абсолютное число нейтрофилов  $< 1\ 500$  клеток/мкл крови;
- если у Вас исходное число тромбоцитов  $< 100\ 000$  клеток/мкл крови;
- если у Вас имеется потребность в продолжительной оксигенотерапии (использование кислорода с лечебной и профилактической целями);
- если Вы беременны или подозреваете беременность;
- если Вы кормите ребенка грудью;
- если у Вас печеночная недостаточность тяжелой степени (тяжелое, быстро развивающееся нарушение работы печени);
- если Вы собираетесь применить вакцину против желтой лихорадки.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед приемом препарата Фирелбин проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Препарат Фирелбин применяют по назначению врача.

Сообщите Вашему лечащему врачу, если какие-либо из указанных ниже состояний относятся к Вам:

- ишемическая болезнь сердца в анамнезе (заболевание, вызванное недостаточным обеспечением сердца кислородом и питательными веществами);
- тяжелое общее состояние;

- печеночная недостаточность средней степени тяжести.

До начала и во время лечения лекарственным средством Фирелбин Вам будут выполнять исследования крови (в частности, контролировать количество белых клеток крови – лейкоцитов и нейтрофилов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина), чтобы убедиться в том, что Вы можете получать лечение. Если результаты этих исследований будут неудовлетворительными, Ваше лечение может быть отложено до тех пор, пока результаты анализов не вернуться к норме.

***Сообщите Вашему врачу при появлении:***

- признаков инфекции, например, боль в горле, насморк, повышение температуры, кашель, одышка и пр.;
- тошноты или рвоты. Возможно, Ваш врач назначит Вам прием противорвотных средств. В случае возникновения рвоты в течение нескольких первых часов после приема препарата не следует принимать повторную дозу препарата.

Препарат Фирелбин не следует применять одновременно с проведением рентгенотерапии, захватывающей область печени.

**Дети и подростки**

Не давайте препарат Фирелбин детям до 18 лет, поскольку, безопасность и эффективность применения винорелбина у детей не изучены.

**Другие препараты и препарат Фирелбин**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы применяете, недавно применяли или можете начать применять какие-либо другие препараты.

***Препараты, с которыми противопоказано совместное применение:***

- вакцина против желтой лихорадки.

***Препараты, с которыми не рекомендуется совместное применение:***

- живые аттенуированные вакцины (вакцины с дикими вирусами или бактериями ослабленные в лаборатории);
- фенитоин (препарат, применяемый для лечения эпилепсии, судорожных синдромов);
- итраконазол, позаконазол, кетоконазол (препараты, применяемые для лечения грибковых инфекций).



*Препараты, которые необходимо применять с осторожностью при совместном применении:*

- антагонисты витамина К (препараты, применяемые для снижения свертываемости крови);
- антибиотики-макролиды, например, кларитромицин, эритромицин, телитромицин (антибактериальные препараты, применяемые для лечения различных инфекций);
- кобицистат (препарат, применяемый для лечения ВИЧ-инфекции);
- иммуносупрессоры, например, циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус (препараты, применяемые для угнетения иммунной системы после пересадки органов);
- ингибиторы протеазы (противовирусные препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции и гепатита С);
- митомицин С (препарат, применяемый для лечения опухолей);
- индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина (вещества, влияющие на всасывание лекарственного препарата, что приводит к уменьшению или увеличению концентрации препарата в крови и, соответственно, к ослаблению или усилению его действия);
- препараты, с известной миелотоксичностью (угнетающие костный мозг);
- рифампицин (антибактериальный препарат, применяемый для лечения туберкулезной инфекции, лепры).

### **Беременность, грудное вскармливание и фертильность**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

#### Контрацепция у мужчин и женщин

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

#### Беременность

Данные по применению винорелбина у беременных женщин отсутствуют.

Данные доклинических исследований и фармакологическое действие винорелбина позволяют предположить существование потенциального риска токсического действия на эмбрион и плод.

Препарат Фирелбин противопоказан во время беременности.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли винорелбин в грудное молоко. Невозможно исключить риск токсического действия винорелбина в период грудного вскармливания.

Препарат Фирелбин противопоказан в период грудного вскармливания.

Грудное вскармливание должно быть прекращено до начала применения препарата.

#### Фертильность (способность к воспроизведению потомства)

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

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

#### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Исследования влияния на способность вождения автотранспорта и управления механизмами не проводились.

Тем не менее, ввиду побочных эффектов этого лекарственного средства, которые могут затруднить способность вождения и управления, Вам следует проявлять осторожность. Вам не следует водить автомобиль, если Вы чувствуете себя плохо (головокружение, нарушение зрительного восприятия), или если врач порекомендовал Вам отказаться от вождения.

#### **Препарат Фирелбин содержит этанол**

Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на дозу.

#### **Препарат Фирелбин содержит сорбитол**

В состав оболочки капсулы входит сорбитол. Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

### **3. Прием препарата Фирелбин**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Врач подберет для Вас дозу, рассчитав ее по площади поверхности Вашего тела. Она может быть скорректирована в зависимости от состояния Вашего здоровья и результатов анализов.

**Рекомендуемая доза:**

60 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю для первых трех доз. После третьей дозы Ваш врач решит, будет ли доза увеличена до 80 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. В любом случае врач может скорректировать дозу Фирелбин.

Если Вы принимаете капсулы с другим лекарством для лечения рака, Ваш врач определит для Вас подходящую дозу.

**Общая доза никогда не должна превышать 160 мг в неделю.**

**Путь и (или) способ введения**

Препарат принимают внутрь.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не рассасывая во рту. Рекомендуется принимать капсулы во время еды.

**Продолжительность терапии**

Продолжительность лечения определяет Ваш врач.

**Если Вы приняли препарата Фирелбин больше, чем следовало**

Если Вы приняли больше количество Фирелбин, чем Вам было назначено, немедленно обратитесь к Вашему врачу. У Вас могут развиваться тяжелые проявления, вызванные воздействием на компоненты крови, и появиться признаки инфекции (такие, как высокая температура, озноб и кашель). Кроме того, может развиваться тяжелый запор.

**Если Вы забыли принять препарат Фирелбин**

Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Обратитесь к Вашему врачу, который определит, когда Вам следует принять следующую дозу.

**Если Вы прекратили прием препарата Фирелбин**

Ваш врач определит, когда Вам стоит прекратить лечение. Если Вы хотите прекратить лечение, Вам следует обсудить с врачом другие возможные варианты Вашего лечения.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

**4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Фирелбин может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Некоторые нежелательные реакции могут быть серьезными и опасными для жизни.

Немедленно обратитесь за медицинской помощью, если у Вас возникнет какая-либо из следующих серьезных нежелательных реакций:

*Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10:*

- бактериальные, вирусные и грибковые инфекции без аномально низкой концентрации нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) в крови (нейтропении), различных локализаций (заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей);
- угнетение костного мозга вырабатывать клетки крови (миелосупрессия), что может привести к аномально низкой концентраций нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) в крови и, соответственно, к развитию инфекций.
- бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, являющиеся результатом миелосупрессии (угнетения костного мозга) и/или иммуносупрессии (нейтропенические инфекции) обычно обратимые при соответствующем лечении;
- инфекции, ассоциированные с нейтропенией (аномально низкой концентрацией нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) в крови), проявляющиеся повышением температуры тела, лихорадкой, слабостью, болью в суставах, снижением аппетита, головокружением;
- нейтропения (снижение количества клеток, отвечающих за иммунный ответ), ассоциированная с повышением температуры тела выше 38 °С, а также фебрильная нейтропения (сочетание лихорадки и снижения числа нейтрофилов).

*Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100:*

- боль в животе распирающего характера без четкой локализации, равномерное вздутие живота, рвота, задержка стула и газов, перистальтика вялая или отсутствует, сухость во рту (паралитическая кишечная непроходимость). Прием препарата Фирелбин может быть продолжено только после восстановления нормальной моторики кишечника.

*Частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно:*

- высокая температура, озноб, резкая слабость, боли по всему организму, снижение артериального давления и другие признаки интоксикации и наличия инфекции в крови (нейтропенический сепсис, септицемия, осложненная септицемия, тяжелый сепсис);
- головная боль, нарушение сознания, судороги, нарушение зрения (признаки синдрома задней обратимой энцефалопатии);

- боль или жжение в груди, отдающая в плечо, челюсть, руку, одышка, холодный пот, чувство страха, потеря сознания (инфаркт миокарда);
- боль в груди, учащенное неглубокое дыхание, одышка, потливость, быстрое и нерегулярное сердцебиение, слабый пульс (признаки закупорки легочной артерии – тромбоэмболии легочной артерии);
- желудочно-кишечное кровотечение.

**Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Фирелбин**

**Очень часто – могут возникать у более чем 1 человека из 10**

- снижение количества лейкоцитов в крови (лейкопения);
- снижение количества красных клеток (эритроцитов) в крови (анемия);
- снижение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения 1-2 степени);
- снижение аппетита (анорексия);
- нейросенсорные нарушения, в основном ограниченные снижением сухожильных рефлексов, в редких случаях в значительной степени;
- тошнота, рвота, диарея;
- воспаление слизистой рта (стоматит);
- боль в животе;
- запор;
- желудочные нарушения;
- выпадение волос (алопеция (обычно умеренной степени));
- слабость, общее недомогание;
- лихорадка;
- снижение массы тела.

**Часто – могут возникать не более чем у 1 человека из 10**

- бессонница;
- двигательные нарушения (нейромоторные расстройства);
- головная боль;
- головокружение;
- нарушение вкусового восприятия;
- нарушения зрения;
- повышение артериального давления;
- снижение артериального давления;

- одышка;
- кашель;
- заболевание пищевода, сопровождающееся воспалением его слизистой оболочки (эзофагит);
- нарушение глотания (дисфагия);
- нарушения функции печени;
- кожные реакции;
- боль в суставах (артралгия), включая височно-нижнечелюстной сустав;
- боль в мышцах (миалгия);
- нарушение мочеиспускания (дизурия), другие симптомы нарушения функции мочеполовой системы;
- боль, включая боль в области опухоли;
- озноб;
- увеличение массы тела.

**Нечасто – могут возникать не более чем у 1 человека из 100**

- расстройство координации движений (атаксия);
- неспособность сердца обеспечить полноценное кровоснабжение тканей и органов из-за ослабления сократительной функции (сердечная недостаточность);
- нарушение сердечного ритма.

**Частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно:**

- тяжелое и жизнеугрожающее снижение количества тромбоцитов (клетки, отвечающие за предупреждение и остановку кровотечения) (тромбоцитопения 3-4 степени);
- снижение количества всех клеток крови (панцитопения);
- отеки лица, туловища, конечностей (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона);
- сонливость, слабость, головокружение, нарушение равновесия (признаки тяжелого снижения уровня натрия в крови – гипонатриемии);
- транзиторное (имеющее временный характер) повышение активности печеночных ферментов.

**Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в

том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

## **5. Хранение препарата Фирелбин**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не принимайте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке и блистере после «Годен до».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Храните препарат при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию (водопровод). Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволяют защищать окружающую среду.

Поврежденные капсулы нужно передать в медицинское учреждение с целью уничтожения должным образом.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Фирелбин содержит:**

Действующим веществом является винорелбин.

#### Фирелбин, 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 20 мг винорелбина (в виде тартрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: *содержимое капсулы:* этанол, глицерол, вода, макрогол 400, *оболочка капсулы:* желатин, вода, глицерол, анидрисорб 85/70 (D-сорбитол, 1,4 – сорбитан, маннитол, высшие полиолы), триглицериды средней цепи, phosal 53 МСТ, краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171).

#### Фирелбин, 30 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 30 мг винорелбина (в виде тартрата).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: *содержимое капсулы:* этанол, глицерол, вода, макрогол 400, *оболочка капсулы:* желатин, вода, глицерол, анидрисорб 85/70 (D-сорбитол, 1,4 – сорбитан, маннитол, высшие полиолы), триглицериды средней цепи, phosal 53 МСТ, краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

### **Внешний вид препарата Фирелбин и содержимое упаковки**

#### **Фирелбин, 20 мг, капсулы**

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы от светло-желтого до темно-желтого цвета.

#### **Фирелбин, 30 мг, капсулы**

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы от светло-розового до темно-розового цвета.

Содержимое капсул – вязкий прозрачный бесцветный раствор.

Препарат Фирелбин доступен в следующем виде упаковки:

#### *Первичная упаковка лекарственного препарата*

По 1, 5 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

#### *Вторичная упаковка лекарственного препарата*

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

На пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

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

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)



**Производитель**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

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

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения

*Российская Федерация*

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197375, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

**Данный листок-вкладыш пересмотрен**

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Евразийского Экономического Союза.

<http://eec.eaeunion.org/>