

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы “24” шілде
№ 009479, 009480 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

ВИНОРЕЛБИН КЕЛУН-КАЗФАРМ

Саудалық атауы

Винорелбин Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Винорелбин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 10 мг/1 мл, 50 мг/5 мл концентрат

Құрамы

1 мл концентрат (бір құты) құрамында	
<i>белсенді зат</i> – винорелбин тартраты	13.85 мг
винорелбинге баламалы	10 мг
<i>қосымша зат</i> - инъекцияға арналған су	1.0 мл-ге дейін
5 мл концентрат (бір құты) құрамында	
<i>белсенді зат</i> – винорелбин тартраты	69.25 мг
винорелбинге баламалы	50 мг
<i>қосымша зат</i> - инъекцияға арналған су	5.0 мл-ге дейін

Сипаттамасы

Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Өсімдік тектес алкалоидтар. Қабыршөп алкалоидтары және оның аналогтары. Винорелбин.

АТХ коды L01CA04

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Вена ішіне енгізгеннен кейін винорелбин қарқынды және ұзақ уақытқа тіндермен қармалады, бұл оның тіндерге деген жоғары тектестілігімен байланысты.

Таралуы

Таралу көлемі ауқымды, орташа 21.2 л.кг^{-1} (аумағы: $7.5 - 39.7 \text{ л.кг}^{-1}$), бұл тіндерде таралуының ауқымдылығын көрсетеді.

Қан плазмасындағы ақуыздармен байланысуы төмен (13.5%), винорелбин қан жасушаларымен, әсіресе тромбоциттермен (78%) берік байланысады.

Биотрансформациясы

Винорелбиннің барлық метаболиттері әдетте карбоксилестеразалармен түзілетін 4-О-деацетилвинорелбинді қоспағанда, Р450 цитохромы СҮР 3А4 изоформасымен қайта түзілген. 4-О-деацетилвинорелбин жалғыз белсенді және қанда бақыланатын бір басты метаболит болып табылады.

Шығарылуы

Винорелбиннің организмнен жартылай шығарылуының орташа кезеңі 40 сағатқа жуықты құрайды. Бауыр қан ағынына жеткенде қан тазалануы жоғарылайды – 0.72 л/сағ/кг (аумағы: $0.32-1.26 \text{ л/сағ/кг}$).

Бүйрекпен шығарылуы төмен (<5% қабылданған дозалауда). Өтпен шығарылуы негізгі қалпына келтірілген компоненті - өзгермеген винорелбиннің және оның метаболиттері шығарылуының басым жолы болып табылады.

Фармакодинамикасы

Винорелбин-Келун-Казфарм – винкаалкалоидтер тобының ісікке қарсы препараты.

Жасушалық митоз үдерісінде тубулин полимеризациясы тежелуіне байланысты цитоуытты әсер етеді. Винорелбин-Келун-Казфарм митозды G2 +M фазада бөгейді (митоздық ұршық ақуызының синтезі, құрушы ақуыз тубулин болып табылады) және интерфазада және одан кейінгі митозда жасуша бұзылуларын туындатады. Препарат көбіне митоздық микротүтіктерге әсер етеді; жоғары дозаларда қолданғанда аксональді микротүтікшелерге де әсер етеді. Винорелбин препаратынан туындаған тубулин спирализациясының әсерінің айқындығы винкрестиндегіге карағанда әлсіздеу.

Қолданылуы

- өкпенің ұсақ жасушалы емес обырында
- метастазданған сүт безінің обырында

Қолдану тәсілі және дозалары

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Винорелбин-Келун-Казфарм концентратын инфузиялық ерітіндімен сұйылтқаннан кейін тек вена ішіне енгізеді!

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры және метастазданған сүт безінің обыры

Монотерапияда:

Әдетте аптасына бір рет 25-30 мг/м² доза қолданылады.

Біріктірілген режимде:

Әдетте 25-30 мг/м² доза қолданылады және емдеу хаттамасына сәйкес әр 3 аптада 1-ші және 5-ші күні немесе әр 3 аптада 1-ші және 8-ші күні енгізу жиілігі азаюы барысында осыны ұстап тұрады.

Препарат енгізу үшін нұсқау

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған Винорелбин-Келун-Казфарм концентратын медициналық қызметкер сұйылтуы және стационар жағдайында сақталуы тиіс.

Құйылатын доза физиологиялық ерітіндімен (20-50 мл) немесе 5% глюкоза ерітіндісімен (мысалы, 50 мл) сұйылтылуы тиіс және қысқа кезең ішінде вена ішіне (6-10 мин) енгізіледі. Препаратты құю венаны физиологиялық ерітіндімен молынан (250 мл) шаюмен бірге жүруі тиіс.

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратын құюды бастар алдында иненің венаға дұрыс енгізілгеніне дәл сенімді болу керек. Егер Винорелбин-Келун-Казфарм құйғанда маңайындағы тіндерге өтсе, онда бұл айқын тітіркену тудырады. Бұл жағдайда препарат құюды тоқтатады, венаны жуып-шаю және дозаның қалғанын басқа венаға құю керек.

Препаратты физиологиялық ерітіндімен немесе 5% глюкоза ерітіндісімен қосымша сұйылтудан кейінгі дайын ерітіндіні қатаң сақталынатын асептикалық жағдайларда бейтарап шыныдан жасалған герметикалық жабылған құтыларда немесе инфузияға арналған (ПВХ) пакетте жарықтан қорғалған жерде 24 сағатқа дейін (бөлме температурасында) сақтауға болады.

Жағымсыз әсерлері

Инфекциялық және паразиттік аурулар

Жиі

- орташадан күрделіге дейінгі, дұрыс емдегенде соңынан қайтымды болатын бактериялық, вирустық немесе әртүрлі орналасқан зендік инфекциялар (респираторлық, несеп-жыныстық, асқазан-ішек жолдары)

Жиі емес

- висцералды бұзылуы бар күрделі сепсис

- септицемия

Өте сирек

- кейбір жағдайларда өліммен аяқталуға әкелетін асқынған септицемия

Белгісіз

- нейтропениялық сепсис

Қан түзу және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- нейтропениясы бар сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі

- анемия

Жиі

- тромбоцитопения

Белгісіз

- фебрильді нейтропенияны қоса, дене температурасының 38 °С астам жоғарылауына байланысты нейтропения

- панцитопения

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар

Белгісіз

- жүйелік аллергиялық реакциялар (анафилаксия, анафилаксиялық шок немесе анафилаксиялық типті реакция)

Эндокринді жүйе тарапынан бұзылулар

Белгісіз

- антидиурезге қарсы гормонның адекватты емес өндірілу синдромы

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

Жиі

- гипонатриемия

Белгісіз

- анорексия

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- нейросенсорлық бұзылулар (сіңір рефлексі)

- ұзақ уақыттық емнен кейін аяқ бұлшықеттерінің қатты қажуы бақылануы мүмкін

Жиі емес

- жүйке-қимыл қозғалысы бұзылулары (парестезия)

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар

Сирек

- ауру тарихында жүрек аурулары немесе жүрекке әсері болатын қауіп факторлары бар пациенттердегі миокард инфарктісі

Өте сирек

- тахикардия, жүрек қағуының жиілеуі және жүрек ырғағының бұзылуы

Тамырлар жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі емес

- артериялық гипертензия

- артериялық гипотензия

- гиперемия және шеткері суыну

Сирек

- күрделі гипотензия, коллапс

Тыныс алу ағзалары тарапынан бұзылулар

Жиі емес

- диспное және бронх түйілуі

Сирек

- интерстициальді пневмония

Ас қорыту жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- жүрек айнуы, құсу, іш қатуы

- стоматит

Жиі

- диарея

Сирек

- салданған ішек бітелісі

- панкреатит

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- бауыр функциясы зерттеулеріндегі бауыр трансаминазалары белсенділігінің транзиторлы жоғарылауы

Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар

Өте жиі

- алопеция

Жиі

- тері реакциялары

- аяқ-қол эритемасы

Қаңқа-бұшықет және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар

Жиі

- жақсүйек ауыруларын қоса, артралгия

- миалгия

Жалпы бұзылулар және препарат енгізу орнындағы жай-күй

Өте жиі

- препарат енгізу орнындағы реакциялар (ауыру/күйдіру, инъекция орындарының қызаруы, вена түсінің өзгеруі, флебит)

Жиі

- астения, қажу

- температураның жоғарылауы

- кеуде қуысындағы, ісік орналасқан жердегі ауыруларды қоса, әртүрлі орындардағы ауырулар

Сирек

- вена ішіне дұрыс енгізбеу салдарынан препаратты енгізген жердегі қоршаған тіндер некрозы.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- винокорбинге немесе басқа да винкаалкалоидтарға, сондай-ақ препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық.

- айқын нейтропения (нейтрофилдер саны < 1500 жасуша/мм³) немесе тромбоцитопения (тромбоциттер саны < 100000 жасуша/мм³)

- ауыр инфекциялар (емдеуді бастаған сәтте немесе соңғы екі апта бойы бастан өткерген)

- ісік үдерісімен байланысты емес бауыр функциясының айқын жеткіліксіздігі

- гепатитке қарсы вакцинамен бір мезгілде қолдану

- жүктілік және лактация кезеңі

- 18 жасқа дейінгі балалар (балаларда қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған).

- ұзақ мерзімді оттегі емін қажет ететін пациенттерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Барлық цитоуытты препараттарға арналған дәрілік өзара әрекеттесулер:

Ісік аурулары жағдайында тромбоз қаупі ұлғаюына байланысты антикоагулянттарды жиі қолданады. Ауыру кезіндегі қан ұюының ішкі жеке-дара өзгергіштігінің жоғары деңгейі және ішке қабылдауға арналған антикоагулянттар және химиотерапия арасындағы өзара әрекеттесулер ықтималдығынан егер пациентті ішке қабылдауға арналған антикоагулянттармен емдеу туралы шешім қабылданса ХҚҚ (халықаралық қалыптасқан қатынас) мониторингінің кезеңділігін ұлғайту керек.

Вакцинадан туындайтын өліммен аяқталу қаупіне байланысты гепатит вакцинасын бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімде.

Вакцинадан туындайтын ауру даму қаупіне және өліммен аяқталуы болжамына байланысты құрамында тірі әлсіретілген микроорганизмдер бар вакцинаны бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Қатарлас иммунодепрессиялық аурулары бар пациенттерде қаупі артады. Белсенділігі жойылған вакциналарды қолдану (полиомиелит) ұсынылады.

Фенитоин: фенитоиннің цитоуытты препараттармен абсорбциясы артуынан туындайтын құрысулар өршуінің қаупі немесе уыттылығының ұлғаю қаупі немесе фенитоиннің бауыр метаболизмі ұлғаюынан цитоуытты препараттың тиімділігінің төмендеуі.

Бір мезгілде қолданылуын назарға алу керек:

К дәруменінің антагонистері: тромбоздың ұлғайған қаупі және ісіктегі қан құйылулар. Бұдан басқа, К дәруменінің антагонистері мен химиотерапия арасында өзара әрекеттесулер болуы мүмкін. INR бақылауы жиірек болады.

Макролидтер (кларитромицин, эритромицин, телитромицин): митозға қарсы агенттің уыттылығы ұлғаю қаупі, бұл оның кларитромицинмен, эритромицинмен немесе телитромицинмен бауырлық метаболизмінің азаюынан. Мұқият клиникалық және зертханалық бақылау.

Баламалы антибиотик пайдаланылуы мүмкін.

Кобицистат: оның бауырлық метаболизмінің кобицистаттан азаюы нәтижесінде митозға қарсы заттардың нейроуыттылығы артуы. Мұқият клиникалық бақылау және митозға қарсы заттың дозалануын болжамды реттеу.

Иммунодепрессанттар (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус): лимфопрлиферация қаупі бар жоғары иммун тапшылығы.

Қабіршөп алкалоидтарына тән дәрілік өзара әрекеттесулер:

Олардың бауырлық метаболизмі төмендеуінен қабіршөп алкалоидтарының нейроуыттылығы артуына байланысты итраконазолмен, позаконазолмен, кетоконазолмен біріктірілімі ұсынылмайды.

Бір мезгілде қолданылуын назарға алу керек:

Протеаза тежегіштері: митозға қарсы заттың уыттылығы артуынан оның бауырлық метаболизмі протеаза тежегіштерімен азаюы тиіс. Митозға қарсы затты мұқият клиникалық бақылау және дозасын болжамды түзету ұсынылады.

С митомицинмен бір мезгілде қолданғанда бронх түйілуінің және еңтігудің қаупі артатынын назарда ұстау керек, сирек жағдайларда интерстициальді пневмонит сипатталады.

Винка-алкалоидтар Р-гликопротеин үшін субстрат ретінде белгілі болғандықтан және толық тексерілуі болмауына байланысты Винорелбинді осы жарғақшалық тасымалдаушысының күшті модуляторларымен бір мезгілде қабылдаған уақытта сақтық шаралары жасалуы тиіс.

Винорелбинге тән дәрілік өзара әрекеттесулер:

Винорелбинді өзінің сүйек кемігіне уыттылық әсерімен белгілі басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қабылдағанда миелосупрессиялық жағымсыз әсерлері өршуі мүмкін.

Бірнеше цикл қолдану барысында Винорелбинді цисплатинмен біріктірілімде қабылдауда фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер анықталмады. Дегенмен, Винорелбинді цисплатинмен біріктірілімде қабылдауға байланысты гранулоцитопения туындау жағдайлары Винорелбинмен монотерапия кезіндегіге қарағанда көбірек болады.

Винорелбинді кейбір басқа химиотерапиялық препараттармен біріктірілімде (ішке қабылдауға арналған паклитаксел, доцетаксел, капецитабин және циклофосфамид) қабылдағанда елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер анықталмады.

3A4 цитохромы винорелбин метаболизмінде әрекет ететіндіктен бұл изоферменттің күшті тежегіштерімен (кетоконазол, итраконазол сияқты) бір мезгілде қолдану қандағы винорелбин концентрациясының ұлғаюына әкелуі мүмкін және бұл изоферменттің күшті индукторларымен (рифампицин, фенитоин сияқты) бір мезгілде қолдану қандағы винорелбин концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Вена ішіне винорелбин немесе лапатиниб біріктірілімінің I фазадағы клиникалық зерттеулерінде 3/4 деңгейдегі нейтропения ауруының артуы болжанған. Бұл зерттеуде 3 аптаның 1-ші және 8-ші күндері вена ішіне күн сайын енгізілетін 1000 мг лапатинибпен үйлесімдегі винорелбиннің ұсынылатын дозасы 22.5 мг/м^2 болды. Сондықтан біріктірілімнің бұл типін сақтықпен пайдалану керек.

Айрықша нұсқаулар

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратын цитоуытты дәрілерді бақылауға арналған арнайы жабдықтары бар химиотерапия қолдануда тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс.

Препарат ерітіндісі тітіркендіретін әсер береді, жанасуда теріге, шырышты қабыққа және көзге зиян келтіруі мүмкін. Егер препарат

ерітіндісімен жанасу болса жанасқан жерді дереу сумен немесе физиологиялық ерітіндімен мұқият жуып-шаю керек.

Зертханалық көрсеткіштер бақылауы

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратымен ем кезінде толық гематологиялық бақылау жүргізу керек (әр кезекті инъекцияның немесе ішке қабылдаудың алдында гемоглобин деңгейін, лейкоциттердің, нейтрофилдердің және эритроциттердің мөлшерін анықтау керек).

Препарат дозасы гематологиялық бақылау нәтижесі бойынша анықталуы тиіс.

Егер нейтрофилдер саны $1500 /\text{мм}^3$ төмен және/немесе эритроциттер саны $100000/\text{мм}^3$ төмен болса, онда емді қан көрсеткіштері қалпына келгенге дейін кейінге қалдыра тұру керек.

Егер пациентте инфекциялық ауруларды айғақтайтын белгілер мен симптомдар пайда болса дереу тексеру өту керек.

Пациенттерде қолданғандағы ерекше сақтық шаралары

Препаратты мына төмендегі пациенттерге тағайындағанда ерекше сақтық шаралары ескерілуі тиіс

- анамнездегі жүректің ишемиялық ауруын ескеру
- қанның қанағаттанарлықсыз гематологиялық көрінісі

Егер сәулелену аумағы бауырды қамтитын болса, Винорелбин-Келун-Казфарм препаратын тағайындауды және сәулелік ем жүргізуді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратын гепатит вакцинасымен бір мезгілге тағайындау қарсы көрсетілімде және құрамында тірі әлсіретілген микроорганизмдері бар вакциналармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратын СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен немесе индукторларымен бір мезгілде қолдану кезінде сақтық шараларын ұстану керек.

Фенитоинмен (барлық цитоуытты препараттар сияқты) және итраконазолмен (барлық қабіршөп алколоидтары сияқты) біріктірілімде қолдану ұсынылмайды.

Егде жастағы пациенттерде қолданылуы

Клиникалық тәжірибесімен бұл науқастардың кейбіреулерінде үлкен сезімталдық болуын жоққа шығаруға болмаса да, нәтижелерді ескере отырып, егде жастағы пациенттер арасында елеулі айырмашылық анықтамады. Адамның жасы винорелбин фармакокинетикасын өзгертпейді.

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы

Винорелбин фармакокинетикасы бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерде өзгермейді. Дегенмен бұндай пациенттерде сақтық шаралары ретінде ұсынылатын доза $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ құрайды және бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде гематологиялық параметрлеріне мұқият бақылау ұсынылады.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде қолданылуы

Бүйрек экскрециясының деңгейі жоғары болмағандықтан фармакокинетика тұрғысынан бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерге Винорелбин препаратының дозасын төмендету үшін ешбір негіз жоқ.

Педиатрияда қолданылуы

Винорелбин препаратын балаларда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген, сондықтан препаратты балаларда қолдану ұсынылмайды.

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер емдеу кезінде және ем аяқталғаннан кейін 3 ай бойы контрацепция әдістерін пайдалану қажет.

Лактация кезеңі

Винорелбин-Келун-Казфарм адамның емшек сүтімен бөлініп шығатыны белгісіз. Винорелбиннің сүтпен бөлініп шығарылуы зерттелмеген. Емшек емізуді қауіпсіздігі жоққа шығарылмайды. Нәтижесінде бала емізу препаратпен емізуді бастар алдында тоқтатылуы тиіс.

Фертильділікке әсері

Винорелбин-Келун-Казфарм препаратымен емдеу курсынан өткен ерлерге емдеу курсынан кейін кемінде үш ай бойы әке болу ұсынылмайды.

Винорелбинмен емнен кейін ұрықтандыру кезінде соңынан болашақ балаға теріс әсер етпеу үшін емдеу курсы басталғанға дейін шәуһетті консервациялау ұсынылады.

Дәрілік заттың автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препараттың автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсерін зерттеу жүргізілмеген.

Фармакодинамикалық қасиеттері негізінде винорелбин көлік құралдарын жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді. Алайда, сақтық шараларын қолдану керек, себебі винорелбинмен емдеу жағымсыз әсерлерге әкеп соқтыруы мүмкін.

Артық дозалануы

Симптомдары: жұқтырудың жоғары қауіпі бар, қызба және ішек парезін, сүйек кемігінің гипоплазиясын туындатуы мүмкін жедел артық дозалану.

Емі: қан құю және кең ауқымдағы антибиотиктермен емдеумен қатар жалпы демеуші емді дәрігер анықтайды.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағымен алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыларда 1 мл, 5 мл концентраттан.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде 2-ден 8 °С-ге дейінгі температурада.

Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дайындалған инфузиялық ерітіндіні дереу пайдалану қажет.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы ұйымның атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан

Тіркеу куәлігі иесінің атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)» ЖШС, Қазақстан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы. тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru