

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 24 » июля 2017 г.
№ 009479, 009480

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ВИНОРЕЛБИН КЕЛУН-КАЗФАРМ

Торговое название

Винорелбин Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Винорелбин

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/1 мл, 50 мг/5 мл

Состав

1 мл концентрата (один флакон) содержит
активное вещество – винорелбина тартрат 13.85 мг
эквивалентно винорелбину 10 мг
вспомогательное вещество - вода для инъекций до 1.0 мл
5 мл концентрата (один флакон) содержит
активное вещество – винорелбина тартрат 69.25 мг
эквивалентно винорелбину 50 мг
вспомогательное вещество - вода для инъекций до 5.0 мл

Описание

Прозрачный от бесцветного до бледно-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Алкалоиды растительного происхождения.
Барвинка алкалоиды и его аналоги. Винорелбин.
Код АТХ L01CA04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного введения винорелбин интенсивно и на продолжительное время захватывается тканями, что связано с его высокой тропностью к тканям.

Распределение

Объем распределения обширен, в среднем 21.2 л.кг^{-1} (область: $7.5 - 39.7 \text{ л.кг}^{-1}$), что показывает обширность распределения в тканях.

Связывание с белками плазмы крови низкое (13.5%), винорелбин прочно связывается с клетками крови, в особенности с тромбоцитами (78%).

Биотрансформация

Все метаболиты винорелбина преобразованы изоформой СYP 3A4 цитохромов P450, за исключением 4-О-деацетилвинорелбина, обычно образуемые карбоксилестеразами. 4-О-деацетилвинорелбин является единственным активным метаболитом и одним из главных, наблюдаемых в крови.

Выведение

Средний период полувыведения винорелбина из организма составляет около 40 часов. Достигая печеночного кровотока, очищение крови становится высоким – 0.72 л/ч/кг (область: $0.32-1.26 \text{ л/ч/кг}$).

Выведение почками низкое (<5% принятой дозировки). Выведение желчью является преобладающим путем выведения неизмененного винорелбина, который является основным восстановленным компонентом, и его метаболитов.

Фармакодинамика

Винорелбин-Келун-Казфарм – противоопухолевый препарат из группы винка-алкалоидов.

Оказывает цитостатическое действие, связанное с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза. Винорелбин-Келун-Казфарм блокирует митоз в фазе G2 +M (синтез белка митотического веретена, строительным белком является тубулин) и вызывает разрушение клеток в интерфазе или при последующем митозе. Препарат действует преимущественно на митотические микротрубочки; при применении в высоких дозах оказывает влияние и на аксональные микротрубочки. Эффект спирализации тубулина, вызываемый препаратом Винорелбин, выражен слабее, чем у винкристина.

Показания к применению

- немелкоклеточный рак лёгкого
- рак молочной железы с метастазированием

Способ применения и дозы

Винорелбин-Келун-Казфарм концентрат для приготовления раствора для инфузий вводят только внутривенно после разведения инфузионным раствором!

Немелкоклеточный рак лёгкого и рак молочной железы с метастазированием

При монотерапии:

Обычно применяется доза 25-30 мг/м² один раз в неделю.

При комбинированном режиме:

Обычно применяется доза 25-30 мг/м² и поддерживается, пока частота введения уменьшится на 1-ый и 5-ый день каждую 3-ью неделю, или на 1-ый и 8-ой день каждую 3-ью неделю согласно протокола лечения.

Указания для введения препарата

Винорелбин-Келун-Казфарм концентрат для приготовления раствора для инфузий должен разводиться медицинским персоналом и храниться в условиях стационара.

Вливаемая доза должна быть разведена физиологическим раствором (20-50 мл) или 5% раствором глюкозы (например, 50 мл) и вводиться внутривенно в течение короткого периода (6-10 мин). Вливание препарата должно сопровождаться обильным (250 мл) промыванием вены физиологическим раствором.

Перед началом вливания препарата Винорелбин-Келун-Казфарм нужно быть точно уверенным в том, что игла правильно введена в вену. Если Винорелбин-Келун-Казфарм проникает в окружающие ткани при вливании, то это влечет за собой выраженное раздражение. В этом случае следует прервать вливание препарата, промыть вену и остаток дозы влить в другую вену.

Готовый раствор после дополнительного разведения препарата физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы в строго соблюдаемых асептических условиях можно хранить до 24 ч (при комнатной температуре) в герметично закрытом флаконе из нейтрального стекла или пакете для инфузии (ПВХ) в защищенном от света месте.

Побочные действия

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто

- бактериальные, вирусные или грибковые инфекции различной локализации (респираторные, мочеполовые, желудочно-кишечного тракта) от умеренных до серьезных, в последствии обратимые, при правильном лечении

Нечасто

- серьезный сепсис с висцеральным нарушением
- септицемия

Очень редко

- осложненная септицемия, в некоторых случаях приводящая к летальному исходу

Не известно

- нейтропенический сепсис

Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Очень часто

- угнетение функции костного мозга с нейтропенией

- анемия

Часто

- тромбоцитопения

Неизвестно

- нейтропения, связанная с повышением температуры тела выше 38 °С, включая фебрильную нейтропению

- панцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно

- системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактического типа)

Нарушения со стороны эндокринной системы

Неизвестно

- синдром неадекватной выработки антидиуретического гормона

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто

- гипонатриемия

Неизвестно

- анорексия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто

- нейросенсорные нарушения (сухожильный рефлекс)

- после длительного лечения может наблюдаться повышенная утомляемость мышц нижних конечностей

Нечасто

- нервно-двигательное нарушение (парестезия)

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко

- инфаркт миокарда у пациентов с заболеваниями сердца в истории болезни или с факторами риска, влияющими на сердце

Очень редко

- тахикардия, учащенное сердцебиение и нарушения ритма сердца

Нарушения со стороны сосудистой системы

Нечасто

- артериальная гипертензия

- артериальная гипотензия

- гиперемия и периферическое охлаждение

Редко

- серьезная гипотензия, коллапс

Нарушения со стороны органов дыхания

Нечасто

- диспноэ и бронхоспазм

Редко

- интерстициальная пневмония

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Очень часто

- тошнота, рвота, запор

- стоматит

Часто

- диарея

Редко

- паралитическая кишечная непроходимость

- панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто

- транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз при исследовании функции печени

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто

- алоpecia

Часто

- реакция кожи

- эритема верхних и нижних конечностей

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто

- артралгия, включая боль в челюсти

- миалгия

Общие нарушения и состояние места введения препарата

Очень часто

- реакции в месте введения препарата (боль/жжение, покраснение в месте инъекции, изменение окраски вены, флебит)

Часто

- астения, утомляемость

- повышение температуры

- боль различной локализации, включая боль в груди, боль в месте локализации опухоли

Редко

- некроз окружающих тканей в месте введения препарата из-за неправильного внутривенного введения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к винорелбину или другим винкаалкалоидам, а также другим компонентам препарата

- выраженная нейтропения (число нейтрофилов < 1500 клеток/ мм^3) или тромбоцитопения (число тромбоцитов < 100000 клеток/ мм^3)
- тяжелые инфекции (на момент начала терапии или перенесенные в течение последних двух недель)
- выраженная недостаточность функции печени, не связанная с опухолевым процессом
- одновременное применение с вакциной от гепатита
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).
- пациентам, нуждающимся в долгосрочной кислородной терапии

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия, общие для всех цитотоксических препаратов:

В связи с увеличением риска тромбоза в случае опухолевых заболеваний, часто применяют антикоагулянты. Высокий уровень внутренней индивидуальной изменчивости свертываемости крови во время заболевания, и вероятности взаимодействия между антикоагулянтами для приема внутрь и химиотерапии необходимо увеличить периодичность мониторинга МНО (международное нормализованное отношение) в случае, если было принято решение лечить пациента антикоагулянтами для приема внутрь.

Противопоказано одновременное применение с вакциной от гепатита в связи с риском летального исхода, вызванного вакциной.

Не рекомендуется одновременное применение с вакцинами, содержащими живые ослабленные микроорганизмы в связи с риском развития заболевания, вызванного вакциной и возможным летальным исходом. Риск увеличивается у пациентов, с сопутствующими иммунодепрессивными заболеваниями. Рекомендуется применять инактивированные вакцины (полиомиелит).

Фенитоин: риск обострения судорог, вызванный увеличением абсорбции фенитоина цитотоксическим препаратом, или риск увеличения токсичности или снижение эффективности цитотоксического препарата, из-за увеличения печеночного метаболизма фенитоина.

Одновременное применение для принятия к сведению:

Антагонисты витамина К: увеличенный риск тромбоза и кровоизлияния при опухоли. Кроме того, возможное взаимодействие между антагонистами витамина К и химиотерапией. Более часты контроль INR.

Макролиды (кларитромицин, эритромицин, телитромицин): риск увеличенной токсичности антимитотического агента из-за сокращения его печеночного метаболизма кларитромицином, эритромицином или телитромицином. Тщательный клинический и лабораторный контроль.

Возможно, использование альтернативного антибиотика.

Кобицистат: увеличенная нейротоксичность антимиотического вещества в результате сокращения его печеночного метаболизма кобицистата. Тщательный клинический контроль и возможное регулирование дозировки антимиотического вещества.

Иммунодепрессанты (циклоsporин, эверолимус, сиролимус, такролимус): повышенный иммунодефицит с риском лимфопролиферации.

Лекарственные взаимодействия, характерные для алкалоидов барвинка:

Не рекомендуется комбинировать с итраконазолом, позаконазолом, кетоконазолом в связи с увеличением нейротоксичности алкалоидов барвинка, из-за снижения их печеночного метаболизма.

Одновременное применение для принятия к сведению:

Ингибиторы протезы: увеличенная токсичность антимиотического вещества должно сокращать его печеночный метаболизм ингибитором протезы. Рекомендуется тщательный клинический контроль и возможная корректировка дозы антимиотического вещества.

При одновременном применении с митомицином С необходимо принять во внимание увеличение риска бронхоспазмов и одышки, в редких случаях был описан интерстициальный пневмонит.

Так как винка-алкалоиды известны как субстрат для Р-гликопротеина, и в связи с отсутствием подробного изучения, во время одновременного приема

Винорелбина с сильными модуляторами данного мембранного переносчика, должны быть приняты меры предосторожности.

Лекарственные взаимодействия, характерные для винорелбина:

При одновременном приеме Винорелбина с другими лекарственными средствами, известными своим токсичным действием на костный мозг, может усугубиться миелосупрессивное побочное действие.

При комбинированном приеме Винорелбина с цисплатином в течение нескольких циклов применения, не наблюдается взаимное фармакокинетическое взаимодействие. Тем не менее, случаи возникновения гранулоцитопении, связанные с комбинированным приемом Винорелбина с цисплатином выше, чем во время монотерапии Винорелбином.

При комбинированном приеме Винорелбина с некоторыми другими химиотерапевтическими препаратами (паклитаксел, доцетаксел, капецитабин и циклофосфамид для приема внутрь), не было обнаружено значительных фармакокинетических взаимодействий.

Поскольку цитохром 3А4 задействован в метаболизме винорелбина, одновременное применение с сильными ингибиторами этого изофермента (такими как кетоконазол, итраконазол) может привести к увеличению концентрации винорелбина в крови и одновременное применение с сильными индукторами этого изофермента (такими как рифампицин, фенитоин) могут привести к снижению концентрации винорелбина в крови.

В клиническом исследовании фазы I, исследующем комбинацию внутривенного винорелбина или лапатиниба была предположена увеличенная заболеваемость нейтропенией уровня 3/4. В данном исследовании рекомендуемая доза внутривенного винорелбина была 22.5 мг/м² в дни 1-й и 8-й 3 недели в сочетании с 1000 мг лапатиниба, который вводился ежедневно. Поэтому данный тип комбинации нужно использовать с осторожностью.

Особые указания

Препарат Винорелбин-Келун-Казфарм должен быть назначен врачом, имеющим опыт применения химиотерапии со специальным оборудованием для контроля за цитотоксическими лекарствами.

Раствор препарата оказывает раздражающее действие, и при контакте может нанести вред коже, слизистой оболочке или глазам. Если контакт с раствором препарата произошел, необходимо немедленно тщательно промыть место контакта водой или физиологическим раствором.

Контроль лабораторных показателей

Во время лечения препаратом Винорелбин-Келун-Казфарм необходимо проводить полный гематологический контроль (определить уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, нейтрофилов и эритроцитов перед каждой очередной инъекцией или приемом внутрь).

Доза препарата должна быть установлена по результатам гематологического контроля.

Если количество нейтрофилов ниже 1500 /мм³ и/или количество эритроцитов ниже 100000/мм³, то лечение необходимо отложить до восстановления показателей крови.

Если у пациента появились признаки или симптомы, свидетельствующие об инфекционном заболевании, следует незамедлительно пройти обследование.

Особые меры предосторожности при применении у пациентов

При назначении препарата должны быть предприняты особые меры предосторожности у пациентов

- с учетом ишемической болезни сердца в анамнезе

- с неудовлетворительной гематологической картиной крови

Не рекомендуется одновременное назначение препарата Винорелбин-Келун-Казфарми проведение лучевой терапии, если в область облучения включена печень.

Противопоказано одновременное назначение препарата Винорелбин-Келун-Казфарм с вакциной от гепатита и не рекомендуется одновременное применение с вакцинами, содержащими живые ослабленные микроорганизмы.

Необходимо принимать меры предосторожности во время одновременного применения препарата Винорелбин-Келун-Казфарм с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4.

Не рекомендуется комбинированное применение с фенитоином (как все цитотоксические препараты) и с итраконазолом (как все алколоиды барвинка).

Применение у пациентов пожилого возраста

Клинический опыт не выявил существенных различий среди пациентов пожилого возраста с учетом результатов, хотя большую чувствительность у некоторых из этих больных нельзя исключать. Возраст не изменяет фармакокинетику винорелбина.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Фармакокинетика Винорелбина не изменяется у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени. Тем не менее в качестве меры предосторожности у таких пациентов рекомендуемая доза составляет 20 мг/м² и рекомендуется тщательный контроль гематологических параметров у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Так как уровень почечной экскреции не высок, с точки зрения фармакокинетики, нет никаких оснований для снижения дозы препарата Винорелбина пациентам с нарушением функции почек.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Винорелбин у детей не изучена, поэтому применение препарата у детей не рекомендуется.

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста необходимо использовать методы контрацепции во время лечения и после окончания лечения в течение 3 месяцев.

Период лактации

Не известно, выделяется ли Винорелбин-Келун-Казфарм в человеческое грудное молоко. Выделение винорелбина в молоко не было изучено. Невозможно исключить риск во время кормления грудью. В результате, кормление грудью должно быть остановлено перед началом лечения препаратом.

Влияние на фертильность

Мужчинам, проходящим курс лечения препаратом Винорелбин-Келун-Казфарм, не рекомендуется становиться отцом в течении как минимум трех месяцев после курса лечения.

До начала курса лечения рекомендуется законсервировать сперму для последующего оплодотворения без негативного влияния для будущего ребенка после лечения винорелбином.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами не проводилось. На основе фармакодинамических свойств винорелбин не оказывает влияния на способность к вождению транспортным средством и управлению механизмами. Однако, стоит при-

нять меры предосторожности, так как лечение винорелбином может привести к побочным действиям.

Передозировка

Симптомы: острая передозировка может вызвать гипоплазию костного мозга с повышенным риском заражения, лихорадкой и парезом кишечника.

Лечение: общая поддерживающая терапия наряду с переливанием крови и применением антибиотиков широкого спектра действия определяется врачом.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл, 5 мл концентрата во флаконы из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя/Упаковщика

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru