

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  $21.2 \text{ л.кг}^{-1}$  (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 CYP 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 –  $0.72 \text{ л/ч/кг}$  (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/м<sup>2</sup> один раз в неделю.

При комбинированном режиме:

Обычно применяется доза 25-30 мг/м<sup>2</sup> 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/ $\text{мм}^3$ ) или тромбоцитопения (число тромбоцитов  $< 100000$  клеток/ $\text{мм}^3$ )
- 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/м<sup>2</sup> 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 /мм<sup>3</sup> и/или количество эритроцитов ниже 100000/мм<sup>3</sup>, 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/м<sup>2</sup> 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](mailto:kelun_reg@mail.ru)