

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВИНОРЕЛБИН КЕЛУН-КАЗФАРМ

Регистрационный номер: ЛП-005282

Торговое наименование: Винорелбин Келун-Казфарм

Международное непатентованное наименование: Винорелбин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит

Действующее вещество: винорелбина тартрат 13,85 мг

эквивалентно винорелбину 10,0 мг

Вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1,0 мл

Описание: прозрачный раствор от бесцветного до бледно-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Винорелбин - противоопухолевое средство 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 (при диапазоне 7,5-39,7 л/кг), что свидетельствует об экстенсивном распределении винорелбина в тканях.

Связывание с белками плазмы незначительное – 13,5 %, в больших количествах связывается с клетками крови, особенно тромбоцитами (около 78 %).

Хорошо проникает в ткани и задерживается в них длительное время. В значительной степени поглощается легкими, где достигает концентрации в 300 раз выше, чем в плазме.

Высокие концентрации определяются в селезенке, печени, почках, и вилочковой железе, умеренные – в сердце и мышцах, минимальные – в жировой ткани и костном мозге.

Не обнаруживается в центральной нервной системе.

Метаболизм. Биотрансформируется в печени под действием изофермента CYP 3A4 цитохрома P₄₅₀. 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. Менее 20 % дозы выводится почками в неизменном виде.

Показания к применению

- немелкоклеточный рак легкого;
- распространенный рак молочной железы;
- рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии (в комбинации с малыми дозами пероральных кортикостероидов).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к винорелбину и другим винкаалкалоидам, а также любому из компонентов препарата;
- Исходное абсолютное число нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл крови;
- Исходное число тромбоцитов менее 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 Винорелбин Келун-Казфарм 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 СYP3A4, антагонистами витамина К, 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 Винорелбин Келун-Казфарм 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 лечения препарата Винорелбин Келун-Казфарм. Винорелбин противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен исключительно для внутривенного введения. Интратекальное введение может привести к летальному исходу.

Режим дозирования, частота введения и продолжительность курса лечения определяются лечащим врачом.

Приготовление раствора для инфузий

Препарат Винорелбин Келун-Казфарм вводится внутривенно в виде 6-10 минутной инфузии.

Предварительно концентрат разводят в 20-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы для инъекций.

После введения препарата вену следует промыть, введя дополнительно не менее 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Хранение готового раствора для инфузий

После разведения концентрата в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы готовый раствор для инфузий должен быть введен немедленно. Если введение препарата не было проведено немедленно, длительность хранения раствора не должна превышать 24 часа при температуре от 2 °С до 8 °С.

Инструкция по введению готового раствора

Подготовка к введению и введение препарата Винорелбин Келун-Казфарм должны осуществляться медицинским персоналом, обученным работе с химиотерапевтическими препаратами. Персоналу следует использовать защиту для глаз, одноразовые перчатки, маску, фартук.

Препарат следует вводить строго внутривенно: очень важно убедиться в том, что игла или катетер точно установлены в вене, до начала введения препарата Винорелбин Келун-Казфарм.

При экстравазации следует немедленно 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.

Неиспользованный раствор или отходы должны быть утилизированы согласно регламенту лечебно-профилактического учреждения.

Немелкоклеточный рак легкого и распространенный рак молочной железы

В режиме монотерапии стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м² поверхности тела один раз в неделю.

При комбинированной химиотерапии стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м² поверхности тела, но частота введения уменьшается (например, день 1 и день 5 каждые 3 недели или день 1 и день 8 каждые 3 недели) в зависимости от протокола противоопухолевой терапии.

Рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии

Обычная доза препарата составляет 30 мг/м² поверхности тела в день 1 и день 8 каждые 3 недели в комбинации с ежедневным приемом малых доз пероральных глюкокортикостероидов (например, гидрокортизон в дозе 40 мг/день).

Коррекция режима дозирования при гематологической токсичности

Гематологическая токсичность

При снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 1500 клеток/мкл крови и/или тромбоцитов менее 100000 клеток/мкл крови очередное введение препарата

Винорелбин Келун-Казфарм откладывают до восстановления числа нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мкл.

Применение у особых групп пациентов

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^2 поверхности тела и тщательный контроль гематологических показателей у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетические свойства винорелбина не было исследовано. Почечная экскреция винорелбина незначительна, поэтому не требуется снижать дозу препарата Винорелбин Келун-Казфарм пациентам с почечной недостаточностью.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика винорелбина у пожилых пациентов не изменяется. Однако, поскольку пожилые пациенты могут быть ослаблены, следует соблюдать меры предосторожности при увеличении дозы препарата.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения винорелбина у детей не изучены.

Побочные действия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией:

Очень часто	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Часто	$\geq 1/100$, $< 1/10$ ($\geq 1\%$ но $< 10\%$)
Нечасто	$\geq 1/1000$, $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ но $< 1\%$)
Редко	$\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ но $< 0,1\%$)
Очень редко	$< 1/10000$ ($< 0,01\%$)
Частота неизвестна	Единичные постмаркетинговые сообщения, частота не может быть оценена по имеющимся данным

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: бактериальные, вирусные и грибковые инфекции различных локализаций (респираторные, гастроинтестинальные, мочевыводящих путей), от умеренной до средней степени тяжести, обычно обратимые при соответствующем лечении;

Нечасто: тяжелые сепсис с органной недостаточностью, септицемия;

Очень редко: осложненная септицемия (в некоторых случаях с летальным исходом);

Неизвестно: нейтропенический сепсис.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: миелосупрессия, приводящая к нейтропении (является обратимой, количество нейтрофилов восстанавливается в течение 5-7 дней, не кумулятивна), анемия;

Часто: тромбоцитопения;

Частота неизвестна: фебрильная нейтропения, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: системные аллергические реакции (анафилаксия, анафилактический шок или реакции анафилактоидного типа).

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Редко: тяжелая гипонатриемия;

Частота неизвестна: анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: неврологические нарушения, включая снижение или потерю сухожильных рефлексов. Сообщалось о развитии слабости нижних конечностей при длительном использовании химиотерапии;

Нечасто: тяжелые парестезии с сенсорными и моторными симптомами, как правило, обратимого характера.

Нарушения со стороны сердца:

Редко: ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, в некоторых случаях с летальным исходом);

Очень редко: тахикардия, фибрилляция, нарушения сердечного ритма.

Нарушения со стороны сосудов:

Нечасто: снижение артериального давления, повышение артериального давления, ощущение «приливов», похолодание конечностей;

Редко: снижение артериального давления тяжелой степени, коллапс.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка, бронхоспазм;

Редко: интерстициальная пневмония (в некоторых случаях с летальным исходом).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень часто: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз без клинической симптоматики.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: алопеция (обычно умеренной степени);

Редко: генерализованные кожные реакции;

Частота неизвестна: эритема на ладонях и стопах.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Часто: артралгия, боль в височно-нижнечелюстном суставе, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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 Винорелбин Келун-Казфарм);

Часто: астения, слабость, лихорадка, боль различной локализации, включая боль в грудной клетке 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 с риском последующего развития тяжелой инфекции, лихорадки, динамической кишечной непроходимости и нарушения функции печени.

Лечение: специфический антидот не известен. В случае передозировки необходимо госпитализировать пациента и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Должны быть предприняты соответствующие меры, такие как переливание крови, введение антибиотиков, факторов роста. Рекомендуется тщательное мониторирование функции печени.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 (кларитромицин, 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 антимитотического агента вследствие снижения его печеночного метаболизма. Тщательный клинический мониторинг. При возможности - коррекция дозы антимитотического агента.

При совместном применении принять во внимание:

Иммуносупрессоры (циклоsporин, 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:

Митомицин С: повышение легочной токсичности митомицина и винкаалкалоидов.

Индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина: винкаалкалоиды являются субстратом для Р-гликопротеина, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Винорелбин Келун-Казфарм 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/м² 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 Келун-Казфарм 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 Винорелбин Келун-Казфарм. 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 Винорелбин Келун-Казфарм 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 фертильность

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы контрацепции в период применения препарата Винорелбин Келун-Казфарм, 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 Винорелбин Келун-Казфарм.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

По 1 мл или 5 мл концентрата разливают 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 вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте! Не замораживать!

Срок годности

1,5 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

После дополнительного разведения препарата срок хранения составляет 24 часа.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек.

Тел/факс: 8(707)307-29-65, e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru.

Исполнительный директор
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм)

Сламулы Мерей