«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2026 ж. «17» наурыз
N093039, N093040
бұйрығымен
**БЕКІТІЛГЕН**

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

**Саудалық атауы**
Винорелбин Келун-Казфарм

**Халықаралық патенттелмеген атауы**
Винорелбин

**Дәрілік түрі, дозасы**
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 10 мг/1 мл, 50 мг/5 мл

**Фармакотерапиялық тобы**
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Өсімдік алкалоидтары және табиғи жолмен алынған басқа препараттар. Қабіршөп алкалоидтары және оның аналогтары. Винорелбин.
АТС коды L01CA04

**Қолданылуы**
- монотерапия ретінде немесе басқа химиотерапиялық препараттармен біріктіріліп өкпенің үдемелі ұсақ жасушалы емес обырында
- платина негізіндегі химиотерапиямен біріктіріліп өкпенің адъювантты ұсақ жасушалы емес обырында
- монотерапия ретінде немесе басқа препараттармен біріктіріліп сүт безі үдемелі обырында.

**Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**
***Қолдануға болмайтын жағдайлар***
- винорелбинге немесе басқа винкаалкалоидтарға, қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- нейтрофилдердің бастапқы абсолютті саны <1 500 жасуша/мкл қанда, емдеуді бастаған күні немесе соңғы 2 апта ішінде бастан өткерген инфекциялық аурулар
- тромбоциттердің бастапқы саны <100 000 жасуша/мкл қанда;
- сары қызбаға қарсы вакцинамен бірге қолдану
- бала емізу кезеңінде қолдану.

***Қолдану кезіндегі қажетті сақтау шаралары***

Арнайы ескертулер

Винорелбин препаратын химиотерапияны қолдану тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс.

Қан түзу жүйесінің бәсеңдеуі препаратпен байланысты негізгі қауіп болып табылатындықтан, емдеуді мұқият гематологиялық бақылаумен жүргізу қажет (әрбір жаңа енгізуден бұрын гемоглобин деңгейін және лейкоциттер, нейтрофилдер және тромбоциттер санын анықтау).

Нейтропения дозаны шектейтін жағымсыз реакция болып табылады. Нейтрофилдердің ең төменгі деңгейі химиотерапияның 7-14 күнінде байқалады, нейтропения жинақталмайды және 5-7 күн ішінде қайтымды.

Егер нейтрофилдер саны 1500 /мм3 төмен болса және/немесе тромбоциттер саны 100000/мм3 төмен болса, онда емдеуді қан көрсеткіштері қалпына келгенше кейінге қалдыру қажет.

Егер пациентте инфекциялық ауру туралы куәландыратын белгілер немесе симптомдар пайда болса, дереу тексеруден өту керек.

Пайдалану кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Анамнезінде жүректің ишемиялық ауруы бар барлық пациенттерге аса сақ болу ұсынылады (4.8-бөлімді қараңыз). Бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде препараттың фармакокинетикасы өзгермейді. Пациенттердің нақты тобы үшін дозаны түзету туралы ақпаратты 4.2-бөлімнен қараңыз.

Бүйрек жеткіліксіздігі кезінде препараттың дозасын түзету қажет емес, өйткені бүйрек экскрециясының деңгейі жоғары емес (4.2-бөлімді қараңыз).

Егер сәулелену аумағы бауырды қамтитын болса, препаратты бір мезгілде тағайындау және сәулелік ем жүргізу ұсынылмайды.

Препаратты сары қызбаға қарсы вакцинамен бір мезгілге тағайындау қарсы көрсетілімде және құрамында тірі әлсіретілген микроорганизмдері бар вакциналармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Винорелбин препаратын CYP 3A4 күшті тежегіштерімен немесе индукторларымен бір мезгілде қолдану кезінде сақтық шараларын ұстану керек (4.5-бөлімді қараңыз), фенитоинмен (барлық цитоуыттық препараттар

сияқты) және итраконазолмен (барлық қабіршөп алколоидтары сияқты) біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

Көзге кездейсоқ тигізуден аулақ болыңыз: егер өнім қысыммен шашырап кетсе, мөлдір қабықтың қатты тітіркенуі немесе тіпті ойық жаралану қаупі бар. Егер жанасқан болса, инъекцияға арналған 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен көзіңізді дереу шайыңыз.

Винорелбинді қолдану кезінде пайда болатын өкпенің уыттылығы, соның ішінде ауыр жедел бронх түйілуі, интерстициальды пневмонит, жедел респираторлық дистресс синдромы (ЖРДС) туралы хабарланған. Винорелбин енгізілгеннен кейін ЖРДС басталғанға дейінгі орташа уақыт бір апта болды (3-тен 8 күнге дейін).

Егер ентігу, жөтел немесе этиологиясы анықталмаған гипоксия пайда болса, өкпеге уыттылығын жоққа шығару үшін пациентті тексеру керек. Пациенттердің осы санатында интерстициальді өкпе бұзылуының жиі даму жағдайларына байланысты жапон популяциясындағы пациенттерге ерекше сақ болу керек.

***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

*БАРЛЫҚ ЦИТОУЫТТЫ ПРЕПАРАТТАРҒА ОРТАҚ ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУ*

**Бірге қолдануға болмайды**

- Сары безгекке қарсы вакцинамен: барлық цитоуытты препараттар жағдайындағы сияқты, өлімге әкелетін жайылған вакциналық ауру қаупі.

**Бірге қолдану ұсынылмайды**

- Тірі аттенуирленген вакциналармен: (сары безгекке қарсы вакцина үшін қатар қолдануға қарсы көрсетілімін қараңыз), барлық цитоуытты препараттар жағдайындағыдай, өліммен аяқталатын жайылған вакциналық аурудың даму қаупі. Бұл қауіп негізгі аурудан туындаған иммуносупрессиямен ауыратын пациенттерде артады. Белсенділігі жойылған вакциналар болған жағдайда оларды пайдалану ұсынылады (мысалы, полиомиелиттен)
- Фенитоин:цитоуытты препаратпен бірге қолданған кезде асқазан-ішек жолында фенитоин сіңуінің азаюына байланысты құрысу синдромының асқыну қаупі; цитоуыттылықтың арту қаупі немесе бауырда оның метаболизмінің жылдамдау нәтижесінде цитоуытты препарат тиімділігінің жоғалуы.

**Сақтық шараларын ескере отырып, біріктіріп қолдану**

- Антикоагулянттармен емдеу: жағымсыз әсерлердің өзара ушығуы мүмкін, онкологиялық аурулары бар пациенттерде қан ұюының ішкі жеке өзгергіштігінің жоғары деңгейіне және ішуге арналған антикоагулянттар мен химиялық препараттар арасындағы өзара әрекеттесу ықтималдығына

байланысты ХҚО (халықаралық қалыптасқан қатынас) жүйелі бақыланып отырылуы керек.

- Макролидтер (кларитромицин, эритромицин, телитромицин)

Кларитромицин, эритромицин немесе телитромициннің бауырдағы метаболизмінің төмендеуі салдарынан антимитоздық уыттылықтың күшею қаупі. Мұқият клиникалық және биологиялық бақылау. Басқа антибиотик қолданылуы мүмкін.

- Кобицистат

Кобицистаттың бауыр метаболизмі төмендеуіне байланысты антимитоздық нейроуыттылық жоғарылайды. Мұқият клиникалық бақылау және антимитотик дозасы түзетілуі мүмкін.

**Біріктіріп қолданған кезде ескеру керек**

- Иммуносупрессанттар (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус): лимфопролиферация қаупі бар ауыр иммуносупрессия.

*ҚАБІРШӨП АЛКАЛОИДТАРЫНА ТӘН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУ*

**Бірге қолдану ұсынылмайды**

- Итраконазол, позаконазол, кетоконазол: итраконазол, кетоконазол немесе позаконазол әсерінен бауыр метаболизмі төмендеуіне байланысты препарат нейроуыттылығының жоғарылауы.

**Сақтық шараларын ескере отырып, біріктіріп қолдану**

- Протеаза тежегіштері

Протеаза тежегіштерінің әсерінен бауыр метаболизмінің төмендеуіне байланысты препарат уыттылығының жоғарылауы. Клиникалық мұқият бақылау және препараттың дозасын түзету мүмкіндігі.

**Біріктіріп қолданған кезде ескеру керек**

- Митомицин С: митомициннің өкпеге уыттылығының күшеюі.

-Р-гликопротеин индукторлары мен тежегіштері: қабіршөп алкалоидтары Р-гликопротеин үшін субстрат болып табылады, Винорелбин препаратын осы тасымалдаушы ақуыздың функциясын өзгертетін препараттармен бірге қолданғанда сақ болу керек.

*ВИНОРЕЛБИНГЕ ТӘН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУ*

Винорелбин метаболизміне CYP3A4 изоферменті қатысады. Осы изоферменттің күшті тежегіштерімен (кетоконазол, итраконазол) бірге қолдану қан плазмасындағы винорелбиннің концентрациясын арттыруы мүмкін; осы изоферменттің күшті индукторларымен (рифампицин, фенитоин) біріктірілімі қан плазмасындағы винорелбиннің концентрациясын төмендетуі мүмкін.

Винорелбинді белгілі миелоуыттылығы бар басқа препараттармен бірге қолдану миелосупрессивті жағымсыз реакциялар айқындылығын арттыруы мүмкін.

Цисплатин: винорелбин мен цисплатинді бірнеше емдеу циклдары бойы біріктіріп қолданғанда өзара әсері болмайды. Алайда, винорелбиннің цисплатинмен біріктірілімін қолданғанда гранулоцитопения жағдайларының жиілігі винорелбин монотерапиясына қарағанда жоғары.

Вена ішіне винорелбин мен лапатиниб біріктірілген I фазалық клиникалық зерттеуде 3/4 класты нейтропения жиілігінің жоғарылауы туралы болжам жасалды. Бұл зерттеуде вена ішіне винорелбиннің ұсынылған дозасы тәулігіне 1000 мг дозада лапатинибпен бірге әр 3 апта сайын 1-ші және 8-ші күні 22,5 мг/м2 құрады. Сондықтан мұндай біріктірілімді сақтықпен тағайындау керек.

***Арнайы ескертулер***

Арнайы ескертулер

Винорелбин препаратын химиотерапияны қолдану тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы тиіс.

Қан түзу жүйесінің бәсеңдеуі препаратпен байланысты негізгі қауіп болып табылатындықтан, емдеуді мұқият гематологиялық бақылаумен жүргізу қажет (әрбір жаңа енгізуден бұрын гемоглобин деңгейін және лейкоциттер, нейтрофилдер және тромбоциттер санын анықтау).

Нейтропения дозаны шектейтін жағымсыз реакция болып табылады. Нейтрофилдердің ең төменгі деңгейі химиотерапияның 7-14 күнінде байқалады, нейтропения кумулятивті емес және 5-7 күн ішінде қайтымды.

Егер нейтрофилдер саны 1500 /мм3 төмен болса және/немесе тромбоциттер саны 100000/мм3 төмен болса, онда емдеуді қан көрсеткіштері қалпына келгенше кейінге қалдыру қажет.

Егер пациентте инфекциялық ауру туралы куәландыратын белгілер немесе симптомдар пайда болса, дереу тексеруден өту керек.

Пайдалану кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Анамнезінде жүректің ишемиялық ауруы бар барлық пациенттерге аса сақ болу ұсынылады. Бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде препараттың фармакокинетикасы өзгермейді.

Бүйрек жеткіліксіздігі кезінде препараттың дозасын түзету қажет емес, өйткені бүйрек экскрециясының деңгейі жоғары емес.

Егер сәулелену аумағы бауырды қамтитын болса, препаратты бір мезгілде тағайындау және сәулелік ем жүргізу ұсынылмайды.

Препаратты сары қызбаға қарсы вакцинамен бір мезгілге тағайындау қарсы көрсетілімде және құрамында тірі әлсіретілген микроорганизмдері бар вакциналармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Винорелбин препаратын CYP 3A4 күшті тежегіштерімен немесе индукторларымен бір мезгілде қолдану кезінде сақтық шараларын ұстану керек, фенитоинмен (барлық цитоуытты препараттар сияқты) және

итраконазолмен (барлық қабіршөп алколоидтары сияқты) біріктіріп қолдану ұсынылмайды.
Көзге кездейсоқ тигізуден аулақ болыңыз: егер өнім қысыммен шашырап кетсе, мөлдір қабықтың қатты тітіркенуі немесе тіпті ойық жаралану қаупі бар. Егер жанасқан болса, инъекцияға арналған 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен көзіңізді дереу шайыңыз.
Винорелбинді қолдану кезінде пайда болатын өкпенің уыттылығы, соның ішінде ауыр жедел бронх түйілуі, интерстициальды пневмонит, жедел респираторлық дистресс синдромы (ЖРДС) туралы хабарланған. Винорелбин енгізілгеннен кейін ЖРДС басталғанға дейінгі орташа уақыт бір апта болды (3-тен 8 күнге дейін).
Егер ентігу, жөтел немесе этиологиясы анықталмаған гипоксия пайда болса, өкпеге уыттылығын жоққа шығару үшін пациентті тексеру керек.
Пациенттердің осы санатында интерстициальді өкпе бұзылуының жиі даму жағдайларына байланысты жапон популяциясындағы пациенттерге ерекше сақ болу керек.
*Жүктілік:*
Жүкті әйелдерде винорелбинді қолдану туралы деректер жеткіліксіз. Жануарлардың көбеюін зерттеуде винорелбин эмбриоуыттылық пен тератогенділікті көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз). Жануарларға жүргізілген осы зерттеулердің нәтижелеріне және препараттың фармакологиялық әсеріне сүйене отырып, эмбриональды және фетальды ауытқулар ықтимал қаупі бар.
Егер жүктілік кезінде Винорелбинмен емдеудің өмірлік маңызды көрсетілімдері болса, дәрігермен балаға зиянды әсер ету қаупі туралы кеңесу керек. Егер жүктілік емдеу кезінде орын алса, генетик-маманмен кеңескен жөн.
*Бала туу жасындағы әйелдер:*
Бала туу жасындағы әйелдер контрацепция әдістерін емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін 3 ай бойы қолдануы керек.
*Бала емізу:*
Винорелбиннің емшек сүтіне бөлінетіні белгісіз. Емшек емізу кезінде винорелбиннің уытты әсер ету қаупін жоққа шығаруға болмайды. Бала емізу препаратты қолданар алдында тоқтатылуы керек. Винорелбин препаратын бала емізетін кезеңде қолдануға болмайды.
*Фертильділік:*
Винорелбин препаратымен емделіп жатқан ер адамдарға емдеу курсынан кейінгі 3 ай ішінде балалы болмауға кеңес беріледі.
Емдеу курсы басталғанға дейін винорелбинмен емдеуден кейін қайтымсыз бедеулік қаупіне байланысты сперманы кейіннен ұрықтандыру үшін консервациялау ұсынылады.
*Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері*
Препараттың автокөлік және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері туралы зерттеулер жүргізілмеген. Фармакодинамикалық

қасиеттері негізінде винорелбин көлік құралын жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді. Алайда, сақтық шараларын қабылдаған жөн, өйткені винорелбинмен емдеу жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін.

**Қолдану бойынша ұсынымдар**

***Дозалау режимі***

Қатаң түрде тиісті сұйылтудан кейін вена ішіне енгізу.

Винорелбинді интратекальды енгізу өлімге әкелуі мүмкін.

Препарат сұйылтылғаннан кейін 6-10 минут ішінде инфузия түрінде вена ішіне енгізілуі мүмкін.

Пайдалану және дұрыс қолдану жөніндегі нұсқаулық.

***Қолдану тәсілі***

- Винорелбинді инъекцияға арналған 9 мг/мл (0,9%) натрий хлориді ерітіндісімен немесе инъекцияға арналған 5% глюкоза ерітіндісімен көлемі 20-50 мл инфузиялық пакетте сұйылтқаннан кейін 6-10 минут ішінде енгізу ұсынылады.
- Препаратты енгізгеннен кейін венаны шаю үшін әрдайым кем дегенде 250 мл физиологиялық ерітінді енгізу керек.

Монотерапия кезінде препараттың стандартты дозасы аптасына бір рет 25-30 мг/м2 құрайды.

Біріктірілген химиотерапия кезінде препараттың стандартты дозасы 25-30 мг/м2 құрайды, бірақ енгізу жиілігі төмендейді - 1 және 5 күндері әрбір 3 апта сайын немесе 1 және 8 күндері әрбір 3 апта сайын - ісікке қарсы ем хаттамасына байланысты.

***Егде жастағы пациенттерде қолдану***

Клиникалық тәжірибе егде жастағы пациенттер арасында жауап беру жылдамдығына қатысты айтарлықтай айырмашылықтарды анықтамаған, дегенмен бұл пациенттердің кейбірінде жоғарылау сезімталдықты жоққа шығаруға болмайды. Жас ерекшелігі препараттың фармакокинетикасына әсер етпейді.

***Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану***

Винорелбин фармакокинетикасы бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуы бар пациенттерде өзгермейді. Дегенмен бұндай пациенттерде сақтық шаралары ретінде ұсынылатын доза 20 мг/м2 құрайды және бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерде гематологиялық параметрлерді мұқият бақылау ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану

Бүйрек экскрециясының деңгейі жоғары болмағандықтан фармакокинетика тұрғысынан бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге препараттың дозасын төмендету үшін ешқандай негіз жоқ.

***Балаларда қолдану***

Препаратты балаларда қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген, сондықтан қолдану ұсынылмайды.

***Енгізу әдісі мен жолы***

Винорелбин Келун-Казфарм инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратты медициналық персонал сұйылтуы және стационар жағдайында сақтауы тиіс.
Құйылатын доза физиологиялық ерітіндімен (20-50 мл) немесе 5% глюкоза ерітіндісімен (мысалы, 50 мл) сұйылтылуы және қысқа кезең ішінде вена ішіне (6-10 мин) енгізілуі тиіс. Препаратты құю венаны физиологиялық ерітіндімен молынан (250 мл) шаюмен қатар жүруі тиіс.
Винорелбин Келун-Казфарм препаратын құюды бастар алдында иненің венаға дұрыс енгізілгеніне нақты сенімді болу керек. Егер Винорелбин құйған кезде қоршаған тіндерге өтсе, онда бұл айқын тітіркенуді туындатады. Бұл жағдайда препаратты құюды тоқтатып, венаны шаю және дозаның қалғанын басқа венаға құю керек. Қалыпты жылуды қолдану өнімнің таралуын жеңілдетеді және целлюлит қаупін азайтады. Экстравазация жағдайында флебит қаупін азайту үшін глюкокортикоидтарды бірден вена ішіне енгізуге болады.
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. Инъекцияға арналған ерітінділерді енгізер алдында бөлшектердің немесе түссізденудің болуын көзбен шолып тексеру керек.

***Қабылдау уақыты көрсетілген қолдану жиілігі***

Әдетте препарат аптасына бір рет тағайындалады. Жиілігін емдеуші дәрігер анықтайды.

***Емдеу ұзақтығы***

Емдеу ұзақтығын дәрігер анықтайды.

***Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар***

*Симптомдары:* винорелбиннің артық дозалануы кейде инфекциямен, қызбамен және салданған ішек бітелуімен бірге сүйек кемігінің гипоплазиясын тудыруы мүмкін.
*Емі:* қан құюмен, өсу факторларын енгізумен және кең ауқымды антибиотиктерді қолданумен қатар жалпы демеуші ем, өсу факторлары әсер етуін дәрігер анықтайды.
*Антидоты:* жоқ

***Тоқтату симптомдары қаупі болуын көрсету***

Дәрігеріңіз емдеуді қашан тоқтату керектігін шешеді. Алайда, егер сіз емдеуді ертерек тоқтатқыңыз келсе, басқа нұсқаларын дәрігеріңізбен талқылауыңыз керек.

***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша ұсынымдар***

Осы препаратты қолдану туралы қандай да бір қосымша сұрақтар туындаса, өз дәрігеріңізбен кеңесіңіз.

**ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар**

Жекелеген жағдайларға қарағанда жиі кездесетін жағымсыз реакциялар мынадай градацияға сәйкес ұсынылған: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100-ден <1/10-ға дейін), жиі емес (≥1/1000-нан <1/100-ге дейін), сирек (≥1/10000-нан <1/1000-ға дейін), өте сирек (<1 /10000), белгісіз (жиілікті қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

Ең жиі кездесетін жағымсыз әсерлер: нейтропениямен сүйек кемігінің бәсеңдеуі, анемия, неврологиялық бұзылыстар, жүрек айнумен, құсумен, стоматитпен және іш қатумен асқазан-ішек уыттылығы, бауыр ферменттерінің уақытша жоғарылауы, алопеция және жергілікті флебит.

Маркетингтен кейінгі және клиникалық зерттеулер тәжірибесінен басқа жағымсыз реакциялар «белгісіз» жиілігімен MedDRA жіктемесіне сәйкес қосылды.

Толық ақпарат:

Реакциялар ДДҰ жіктемесіне сәйкес сипатталған (1 дәреже = G1; 2 дәреже = G2; 3 дәреже = G3; 4 дәреже = G4; 1-4 дәреже = G1-4; 1-2 дәреже = G1-2; 3-4 дәреже = G3-4).

*Инфекциялық және паразиттік аурулар*

*Жиі:*

- жеңілден орташаға дейінгі, дұрыс емдегенде қайтымды болатын әр түрлі жерде орналасқан бактериялық, вирустық немесе зеңдік инфекциялар (респираторлық, несеп-жыныстық, асқазан-ішек жолдары)

*Жиі емес:*

- кейде ағзалық жеткіліксіздігі бар ауыр сепсис
- септицемия

*Өте сирек:*

- кейбір жағдайларда өліммен аяқталатын асқынған септицемия

*Белгісіз:*

- нейтропениялық сепсис
- нейтропениялық инфекция (G3-4)

*Қан түзу жүйесі және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Өте жиі*

- нейтропенияға әкелетін сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі (G3:24,3%; G4:27,8%), ол 5-7 күн ішінде қайтымды болып табылады және кумулятивті емес
- анемия (G3-4: 7,4%)

*Жиі*

- тромбоцитопения (G3-4: 2,5%), бірақ сирек ауыр түрде болады

*Белгісіз*

- фебрильді нейтропения
- панцитопения
- лейкопения (G1-4)

*Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар*
*Белгісіз*
- жүйелі аллергиялық реакциялар (анафилаксия, анафилаксиялық шок немесе анафилаксиялық типті реакция)
*Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар*
*Белгісіз*
- антидиуретикалық гормонның талапқа сай емес секрециясы синдромы (АДГ ТСС)
*Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар*

*Сирек*
- ауыр гипонатриемия
*Белгісіз*
- анорексия
*Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар*

*Өте жиі*
- неврологиялық бұзылулар (G3-4: 2,7%), оның ішінде терең сіңір рефлекстерінің бұзылуы
- ұзақ уақыт емдегеннен кейін аяқ бұлшықеттерінің қатты шаршауы байқалуы мүмкін
*Жиі емес*
- жүйке-қозғалыс бұзылуларымен ауыр парестезия
*Белгісіз*
- бас ауыруы
- бас айналуы
- атаксия
- қайтымды артқы энцефалопатия синдромы
*Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар*
*Сирек*
- жүректің ишемиялық ауруы (стенокардия, кейде өліммен аяқталатын, миокард инфарктісі)
*Өте сирек*
- тахикардия, жүрек қағысының жиілеуі және жүрек ырғағының бұзылуы
*Белгісіз*
- жүрек жеткіліксіздігі
*Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар*
*Жиі емес*
- артериялық гипотензия, артериялық гипертензия, аяқ-қолдардың ысынуы және салқындауы
*Сирек*
- ауыр гипотензия, коллапс
*Тыныс алу ағзалары тарапынан бұзылулар*
*Жиі емес*

- тыныс алу және бронх түйілуі винорелбинмен де, басқа қабіршөп алкалоидтарымен бірге де пайда болуы мүмкін
*Сирек*
- интерстициальды пневмония, өліммен аяқталуы мүмкін
*Белгісіз*
- жөтел G1-2
- өкпе артериясының тромбоэмболиясы
- кейде өлімге әкелетін, жедел респираторлық дистресс синдромы
*Ас қорыту жүйесі тарапынан бұзылулар*
*Өте жиі*
- жүрек айнуы, құсу (G1-2: 30,4% және G3-4: 2,2%), жиілігін құсуға қарсы ем көмегімен төмендетуге болады
- іш қату - негізгі симптом (G3-4: 2,7%), сирек үдейді және винорелбинді басқа химиотерапиялық препараттармен біріктіріп қолданғанда да винорелбинмен монотерапия кезінде де, (G3-4: 4,1%) ішектің бітелуіне әкеледі.
- стоматит (G1-4: монотерапия ретінде винорелбинмен 15% )
*Жиі*
- жеңілден орташа дәрежеге дейінгі диарея
*Сирек*
- ішектің салданып бітелуі, ішектің қалыпты моторикасы қалпына келтірілгеннен кейін емдеу қайта басталуы мүмкін
- панкреатит
*Белгісіз*
- асқазан-ішектен қан кету
- қатты диарея
- іштің ауыруы
*Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар*
*Өте жиі*
клиникалық симптоматикасыз бауыр трансаминазалары (G1-2) белсенділігінің транзиторлы жоғарылауы (АСТ 27,6% - да және АЛТ 29,3%-да)
*Белгісіз*
- бауыр функциясының бұзылуы
*Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар*
*Өте жиі*
- алопеция (G3-4: винорелбинмен монотерапия кезінде 4,1%)
*Сирек*
- жайылған тері реакциялары
*Белгісіз*
- алақан-табан эритродизестезиясы
- тері гиперпигментациясы (жылантәріздес венаүстілік гиперпигментация)
*Бұлшықет-қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар*
*Жиі*
- артралгия, жақ сүйегінің ауыруын қоса

- миалгия
*Жалпы бұзылулар және препаратты енгізу орнының жай-күйі*
*Өте жиі*
- эритема, күйдіріп-ашыту, вена түсінің өзгеруі және енгізу орнындағы флебит сияқты препаратты енгізу орнындағы реакциялар (G3-4: винорелбинмен монотерапия кезінде 3,7%)
*Жиі*
- астения, қажу
- температураның жоғарылауы
- кеуденің ауыруын, ісіктің орналасқан орнындағы ауыруды қоса, әртүрлі жерде орналасқан ауыру
*Сирек*
- вена ішіне дұрыс енгізбеу салдарынан препаратты енгізу орнындағы қоршаған тіндердің некрозы
*Белгісіз*
- қалтырау G1-2
*Зертханалық және аспаптық зерттеулер*
*Белгісіз:*
- салмақ жоғалту.
Винорелбиннің мынадай жағымсыз дәрілік реакциялары туралы қосымша хабарланды: дәмнің бұзылуы, көрудің бұзылуы, ұйқысыздық, дисфагия, эзофагит, нейромоторлық бұзылыстар, салмақтың артуы, дизурия және басқа урогенитальді бұзылыстар.

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**
ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімеуге кеңес беріледі.
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz

**Қосымша мәліметтер**
***Дәрілік препараттың құрамы***
*Бір мл концентрат (бір құты) құрамында*
*белсенді зат* – винорелбин тартраты, 13.85 мг
(10 мг винорелбинге баламалы)
*қосымша зат* – инъекцияға арналған су.
*5 мл концентраттың (бір құты) құрамында*
*белсенді зат* – винорелбин тартраты, 69.25 мг
(50 мг винорелбинге баламалы),
*қосымша зат* – инъекцияға арналған су.

***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***
Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір ерітінді.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**
1 мл (10 мг/1 мл доза үшін), 5 мл (50 мг/5 мл доза үшін) концентраттан көк түсті алынбалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыларда. 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

**Сақтау мерзімі**
2 жыл.
Қаптамада көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.
Дайындалған ерітіндіні 24 сағат бойы сақтау керек.
***Сақтау шарттары***
Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде 2-ден 8 ºС-ге дейінгі температурада сақтау керек.
Мұздатып қатыруға болмайды!
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Дәріханалардан босатылу шарттары**
Рецепт арқылы

**Өндіруші туралы мәліметтер**
Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, 1147,
тел./ факс: 8 (727) 312-14-01, kelun_reg@mail.ru

**Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**
Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм) ЖШС, Қазақстан,
Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, 1147,
тел./ факс: 8 (727) 312-14-01, kelun_reg@mail.ru

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта)**
Kelun-Kazpharm (Келун-Қазфарм) ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы, 1147,
тел./ факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru

**УТВЕРЖДЕНА**
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «17» марта 2026г.
№N093039, N093040

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

**Торговое наименование**
Винорелбин Келун-Казфарм

**Международное непатентованное название**
Винорелбин

**Лекарственная форма, дозировка**
Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/1 мл, 50 мг/5 мл

**Фармакотерапевтическая группа**
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Алкалоиды растительные и другие препараты природного происхождения. Барвинка алкалоиды и его аналоги. Винорелбин.
Код АТХ L01CA04

**Показания к применению**
- прогрессирующий немелкоклеточный рак легкого в качестве монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами
- адъювантный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с химиотерапией на основе платины
- прогрессирующий рак молочной железы в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**
***Противопоказания***
- гиперчувствительность к винорелбину или другим винкаалкалоидам, к любому из вспомогательных веществ

- исходное абсолютное число нейтрофилов <1 500 клеток/мкл крови, инфекционные заболевания в день начала терапии или перенесенные в течение последних 2-х недель
- исходное число тромбоцитов <100 000 клеток/мкл крови
- совместное применение с вакциной против желтой лихорадки
- применение в период кормления грудью.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Специальные предупреждения

Винорелбин должен быть назначен врачом, имеющим опыт применения химиотерапии.

Поскольку угнетение кроветворной системы является основным риском, связанным с препаратом, лечение необходимо проводить под тщательным гематологическим контролем (определение уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов перед каждым новым введением).

Нейтропения является дозолимитирующей нежелательной реакцией. Самый низкий уровень нейтрофилов наблюдается на 7-14 дни проведения химиотерапии, нейтропения некумулятивна и обратима в течение 5-7 дней.

Если количество нейтрофилов ниже 1500 /мм³ и/или количество тромбоцитов 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 использовании

Повышенная осторожность рекомендуется всем пациентам с ишемической болезнью сердца в анамнезе (см. раздел 4.8). Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени. Информацию о корректировки дозы для конкретной группы пациентов см. раздел 4.2.

При почечной недостаточности коррекции дозы препарата не требуется, так как уровень почечной экскреции невысок (см. раздел 4.2).

Не рекомендуется одновременное назначение препарата и проведение лучевой терапии, если в область облучения включена печень.

Противопоказано одновременное назначение препарата с вакциной против желтой лихорадки и не рекомендуется одновременное применение с вакцинами, содержащими живые ослабленные микроорганизмы.

Необходимо принимать меры предосторожности во время одновременного применения препарата винорелбина с сильными ингибиторами или индук-

торами CYP 3A4 (см. раздел 4.5), не рекомендуется комбинированное применение с фенитоином (как все цитотоксические препараты) и с итраконазолом (как все алколоиды барвинка).

Избегайте случайного попадания в глаза: существует риск сильного раздражения или даже изъязвления роговицы, если продукт распыляется под давлением. В случае контакта немедленно промойте глаза раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций.

Сообщалось о легочной токсичности, включая тяжелый острый бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), возникающие при применении винорелбина. Среднее время до начала ОРДС после введения винорелбина составило одну неделю (от 3 до 8 дней).

При появлении одышки, кашля или гипоксии невыясненной этиологии следует обследовать пациента для исключения легочной токсичности.

Особую осторожность следует проявлять пациентам из японской популяции, в связи с более частыми случаями развития интерстициальных легочных нарушений у данной категории пациентов.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ОБЩИЕ ДЛЯ ВСЕХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ*

**Совместное применение противопоказано**

- С вакциной против желтой лихорадки: как и в случае со всеми цитотоксическими препаратами, риск смертельного генерализованного вакцинального заболевания.

**Совместное применение не рекомендуется**

- С живыми аттенуированными вакцинами: (для вакцины против желтой лихорадки см. сопутствующее применение противопоказано), как и в случае со всеми цитотоксическими препаратами, 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 (например, от полиомиелита)
- 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 учетом мер предосторожности**

- Лечение антикоагулянтами: возможно взаимное усугубление побочных эффектов, следует производить систематический контроль МНО (международного нормализованного отношения) из-за высокого уровня внутренней индивидуальной изменчивости свертываемости крови у пациентов с онкологическими заболеваниями, и вероятности взаимодействия между антикоагулянтами для приема внутрь и химиопрепаратами.
- Макролиды (кларитромицин, эритромицин, телитромицин)

Риск усиления антимитотической токсичности вследствие снижения печеночного метаболизма кларитромицина, эритромицина или телитромицина. Тщательный клинический и биологический мониторинг. Возможно применение другого антибиотика.
- Кобицистат

Повышение нейротоксичности антимитотика вследствие снижения печеночного метаболизма кобицистата. Тщательный клинический контроль и возможная корректировка дозы антимитотика.

**При совместном применении принять во внимание**
- Иммунодепрессанты (циклоспорин, эверолимус, сиролимус, такролимус): выраженная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

*ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ АЛКАЛОИДОВ БАРВИНКА*

**Совместное применение не рекомендуется**
- Итраконазол, позаконазол, кетоконазол: повышение нейротоксичности препарата вследствие снижения печеночного метаболизма под действием итраконазола, кетоконазола или позаконазола.

**Совместное применение с учетом мер предосторожности**
- Ингибиторы протеаз

Повышение токсичности препарата вследствие снижения печеночного метаболизма под действием ингибитора протеазы. Тщательное клиническое наблюдение и возможная корректировка дозы препарата.

**При совместном применении принять во внимание**
- Митомицин С: усиление легочной токсичности митомицина.
- Индукторы и ингибиторы Р-гликопротеина: алкалоиды барвинка являются субстратом для Р-гликопротеина, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Винорелбин с препаратами, изменяющими функцию данного транспортного белка.

*ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ВИНОРЕЛБИНА*

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

Совместное применение винорелбина с другими препаратами с известной миелотоксичностыо может усиливать выраженность миелосупрессивных нежелательных реакций.

Цисплатин: отсутствует взаимное влияние при комбинированном применении винорелбина и цисплатина в течение нескольких циклов лечения. Однако, частота случаев гранулоцитопении при применении комбинации винорелбина с цисплатином выше, чем в случае монотерапии винорелбином.

В клиническом исследовании I фазы, в котором сочетались внутривенный винорелбин и лапатиниб, было высказано предположение о повышенной частоте нейтропении 3/4 класса. В этом исследовании рекомендованная доза внутривенного винорельбина составляла 22,5 мг/м2 в 1-й и 8-й день каждые 3 недели в комбинации с лапатинибом в дозе 1000 мг в сутки. Поэтому такую комбинацию следует назначать с осторожностью.

***Специальные предупреждения***

Специальные предупреждения

Винорелбин должен быть назначен врачом, имеющим опыт применения химиотерапии.

Поскольку угнетение кроветворной системы является основным риском, связанным с препаратом, лечение необходимо проводить под тщательным гематологическим контролем (определение уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов перед каждым новым введением).

Нейтропения является дозолимитирующей нежелательной реакцией. Самый низкий уровень нейтрофилов наблюдается на 7-14 дни проведения химиотерапии, нейтропения некумулятивна и обратима в течение 5-7 дней. Если количество нейтрофилов ниже 1500 /мм³ и/или количество тромбоцитов 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 использовании

Повышенная осторожность рекомендуется всем пациентам с ишемической болезнью сердца в анамнезе. Фармакокинетика препарата не изменяется у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени.

При почечной недостаточности коррекции дозы препарата не требуется, так как уровень почечной экскреции невысок.

Не рекомендуется одновременное назначение препарата и проведение лучевой терапии, если в область облучения включена печень.

Противопоказано одновременное назначение препарата с вакциной против желтой лихорадки и не рекомендуется одновременное применение с вакцинами, содержащими живые ослабленные микроорганизмы.
Необходимо принимать меры предосторожности во время одновременного применения препарата винорелбина с сильными ингибиторами или индукторами CYP 3A4, не рекомендуется комбинированное применение с фенитоином (как все цитотоксические препараты) и с итраконазолом (как все алколоиды барвинка).
Избегайте случайного попадания в глаза: существует риск сильного раздражения или даже изъязвления роговицы, если продукт распыляется под давлением. В случае контакта немедленно промойте глаза раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций.
Сообщалось о легочной токсичности, включая тяжелый острый бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), возникающие при применении винорелбина. Среднее время до начала ОРДС после введения винорелбина составило одну неделю (от 3 до 8 дней).
При появлении одышки, кашля или гипоксии невыясненной этиологии следует обследовать пациента для исключения легочной токсичности.
Особую осторожность следует проявлять пациентам из японской популяции, в связи с более частыми случаями развития интерстициальных легочных нарушений у данной категории пациентов.
*Беременность:*
Данные о применении винорелбина у беременных женщин недостаточны. В исследованиях репродукции на животных винорелбин проявлял эмбриотоксичность и тератогенность (см. раздел 5.3). Исходя из результатов этих исследований на животных и фармакологического действия препарата, существует потенциальный риск эмбриональных и фетальных аномалий.
При наличии жизненно важных показаний для лечения Винорелбин во время беременности следует проконсультироваться с врачом о риске вредного воздействия на ребенка. Если беременность наступила во время лечения, следует проконсультироваться со специалистом-генетиком.
*Женщины детородного возраста:*
Женщинам детородного возраста необходимо использовать методы контрацепции во время лечения и после окончания лечения в течение 3 месяцев.
*Кормление грудью:*
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 винорелбин противопоказан в период грудного вскармливания.
*Фертильность:*
Мужчинам, проходящим курс лечения препаратом винорелбина, не рекомендуется становиться отцом в течении 3 месяцев после курса лечения.

До начала курса лечения рекомендуется законсервировать сперму для последующего оплодотворения из-за риска необратимого бесплодия после лечения винорелбином.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами 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 принять меры предосторожности, так как лечение винорелбином может привести к побочным действиям.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Строго внутривенное введение после соответствующего разведения.

Интратекальное введение винорелбина может привести к летальному исходу.

Препарат может вводиться внутривенно в виде инфузии в течение 6-10 минут после разведения.

Инструкцию по использованию и обращению.

***Способ применения***

- Рекомендуется вводить винорелбин в течение 6-10 минут после разведения в инфузионном пакете объемом 20-50 мл раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций или в 5% растворе глюкозы для инъекций.
- После введения препарата всегда следует ввести не менее 250 мл физиологического раствора для промывания вены.

При монотерапии стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м2 один раз в неделю.

При комбинированной химиотерапии стандартная доза препарата составляет 25-30 мг/м2, 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.

***Применение в пожилом возрасте***

Клинический опыт не выявил каких-либо существенных различий среди пациентов пожилого возраста в отношении частоты ответов, хотя нельзя исключить более высокую чувствительность у некоторых из этих пациентов. Возраст не влиет на фармакокинетику препарата.

***Применение у пациентов с печеночной недостаточностью***

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 почечной недостаточностью

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

***Применение у детей***

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

***Метод и путь введения***

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. Применение умеренного тепла облегчает распространение продукта и, по-видимому, снижает риск возникновения целлюлита. В случае экстравазации, чтобы снизить риск флебита, можно сразу ввести глюкокортикоиды внутривенно.

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. Перед введением растворы для инъекций следует визуально проверить на наличие частиц или обесцвечивания.

***Частота применения с указанием времени приема***

Обычно препарат назначается один раз в неделю. Частота определяется лечащим врачом.

***Длительность лечения***

Продолжительность лечения определяет врач.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы:* передозировка винорелбином может вызвать гипоплазию костного мозга с повышенным риском инфекций, лихорадкой и паралитической кишечной непроходимостью.

*Лечение:* общая поддерживающая терапия наряду с переливанием крови, введением факторов роста и применением антибиотиков широкого спектра, факторов роста действия определяется врачом.

*Антидот:* не существует

***Указание на наличие риска симптомов отмены***

Ваш врач решит, когда вам следует прекратить лечение. Однако, если вы хотите прекратить лечение раньше, вам следует обсудить другие варианты со своим врачом.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При возникновении каких-либо дополнительных вопросов по применению данного препарата проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1 /10000), неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Наиболее частые побочные эффекты: угнетение костного мозга с нейтропенией, анемия, неврологические расстройства, желудочно-кишечная токсичность с тошнотой, рвотой, стоматитом и запором, преходящее повышение уровня ферментов печени, алопеция и местный флебит.

Прочие побочные реакции из опыта постмаркетинговых и клинических исследований были добавлены в соответствии с классификацией MedDRA с частотой «неизвестно».

Подробная информация:

Реакции описаны в соответствии с классификацией ВОЗ (степень 1 = G1; степень 2 = G2; степень 3 = G3; степень 4 = G4; степень 1-4 = G1-4; степень 1-2 = G1-2; степень 3-4 = G3-4).

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

*Часто**:***

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

*Нечасто:*

- тяжелый сепсис иногда с органной недостаточностью
- септицемия

*Очень редко:*

- осложненная септицемия, в некоторых случаях приводящая к летальному исходу

*Неизвестно:*

- нейтропенический сепсис
- нейтропеническая инфекция (G3-4)

*Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы*

*Очень часто*

- угнетение функции костного мозга, приводящее к нейтропении (G3:24,3%; G4:27,8%), которая является обратимой в течение 5-7 дней и некумулятивной
- анемия (G3-4: 7,4%)

*Часто*

- тромбоцитопения (G3-4: 2,5%), но редко бывает в тяжелой форме

*Неизвестно*

- фебрильная нейтропения
- панцитопения
- лейкопения (G1-4)

*Нарушения со стороны иммунной системы*

*Неизвестно*

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

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

*Неизвестно*

- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

*Редко*

- тяжелая гипонатриемия

*Неизвестно*

- анорексия

*Нарушения со стороны нервной системы*

*Очень часто*

- неврологические нарушения (G3-4: 2,7%), в том числе нарушение глубоких сухожильных рефлексов
- после длительного лечения может наблюдаться повышенная утомляемость мышц нижних конечностей

*Нечасто*

- тяжелая парестезия с нервно-двигательным нарушением

*Неизвестно*

- головная боль
- головокружение
- атаксия
- синдром задней обратимой энцефалопатии

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

*Редко*

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, иногда с летальным исходом)

*Очень редко*

- тахикардия, учащенное сердцебиение и нарушения ритма сердца

*Неизвестно*

- сердечная недостаточность

*Нарушения со стороны сосудистой системы*

*Нечасто*
- артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы и похолодание конечностей
*Редко*
- тяжелая гипотензия, коллапс
*Нарушения со стороны органов дыхания*
*Нечасто*
- одышка и бронхоспазм могут возникнуть в сочетании с винорелбином, как и с другими алкалоидами барвинка
*Редко*
- интерстициальная пневмония, может быть смертельный исход
*Неизвестно*
- кашель G1-2
- тромбоэмболия легочной артерии
- острый респираторный дистресс-синдром, иногда приводящий к летальному исходу.
*Нарушения со стороны пищеварительной системы*
*Очень часто*
- тошнота, рвота (G1-2: 30,4% и G3-4: 2,2%), частоту которых можно снизить с помощью противорвотной терапии
- запор – основной симптом (G3-4: 2,7%), редко прогрессирует и приводит к кишечной непроходимости как при монотерапии винорелбином, так и (G3-4: 4,1%) при комбинированном применении винорелбина с другими химиотерапевтическими препаратами.
- стоматит (G1-4: 15% с винорелбином в качестве монотерапии)
*Часто*
- диарея от легкой до умеренной степени
*Редко*
- паралитическая кишечная непроходимость, лечение может быть возобновлено после восстановления нормальной моторики кишечника
- панкреатит
*Неизвестно*
- желудочно-кишечное кровотечение
- сильная диарея
- боль в животе
*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
*Очень часто*
- транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз (G1-2) без клинической симптоматики (АСТ у 27,6 % и АЛТ у 29,3%)
*Неизвестно*
- нарушения функции печени
*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
*Очень часто*
- алопеция (G3-4: 4,1% при монотерапии винорелбином)
*Редко*

- генерализованные кожные реакции
*Неизвестно*
- ладонно-подошвенная эритродизестезия
- гиперпигментация кожи (змеевидная надвенозная гиперпигментация)
*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, такие как эритема, жжение, изменение цвета вены и флебит в месте введения (G3-4: 3,7% при монотерапии винорелбином)
*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
*Неизвестно*
- озноб G1-2
*Лабораторные и инструментальные исследования*
*Неизвестно:*
- потеря веса.
Дополнительно сообщалось о следующих нежелательных лекарственных реакциях винорелбина: нарушение вкуса, нарушение зрения, бессонница, дисфагия, эзофагит, нейромоторные расстройства, увеличение веса, дизурия и другие урогенитальные расстройства

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

**Дополнительные сведения**
***Состав лекарственного препарата***
*Один мл концентрата (один флакон) содержит*

*активное вещество* – винорелбина тартрат, 13.85 мг
(эквивалентно винорелбину 10 мг),
*вспомогательное вещество* - вода для инъекций.
*5 мл концентрата (один флакон) содержат*
*активное вещество* – винорелбина тартрат, 69.25 мг
(эквивалентно винорелбину 50 мг),
*вспомогательное вещество* - вода для инъекций.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Прозрачный от бесцветного до бледно-желтого цвета раствор.

**Форма выпуска и упаковка**

По 1 мл (для дозировки 10 мг/1 мл), 5 мл (для дозировки 50 мг/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.

**Срок хранения**

2 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Приготовленный раствор хранить в течение 24 ч.

***Условия хранения***

Хранить в сухом защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 ºС.
Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ТОО Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел./факс: 8 (727) 312-14-01, kelun_reg@mail.ru

**Держатель регистрационного удостоверения**

ТОО Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек, 1147,
тел./факс: 8 (727) 312-14-01, kelun_reg@mail.ru

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) 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, Ельтайский с/о, с. Кокозек, № 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru