ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
15.08.2016 № 836
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4711/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НАВІРЕЛ
(NAVIREL)

Склад:
діюча речовина: вінорелбін (у вигляді вінорелбіну тартрату);
1 мл концентрату містить вінорелбіну (у вигляді вінорелбіну тартрату) 10 мг;
допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або блідо-жовтого кольору прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі лікарські засоби, алкалоїди барвінку. Код АТХ L01C A04.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Вінорелбін — субстанція з протипухлинною активністю з сімейства алкалоїдів барвінку, але, на відміну від усіх інших алкалоїдів барвінку, у вінорелбіні залишок катарантину піддається структурній модифікації. Вінорелбін на молекулярному рівні впливає на динамічну рівновагу тубуліну у системі мікротрубочок клітини.
Механізм дії.
Вінорелбін перешкоджає полімеризації тубуліну і зв'язується переважно з мітотичними мікротрубочками, впливаючи тільки на аксональні мікротрубочки при високих концентраціях. Спіралізація тубуліну відбувається меншою мірою, ніж при застосуванні вінкристину. Вінорелбін блокує мітоз у фазі G2-M, що призводить до загибелі клітини в інтерфазі або при наступному мітозі.
Діти
Безпека та ефективність вінорелбіну у дітей не встановлені. Клінічні дані, отримані у II стадії двох неконтрольованих досліджень із застосуванням вінорелбіну внутрішньовенно в дозі від 30 до 33,75 мг/м² D1 і D8 кожні 3 тижні або один раз на тиждень протягом 6 тижнів кожні 8 тижнів у 33 і 46 пацієнтів з рецидивними солідними пухлинами, включаючи рабдоміосаркому, інші види сарком м'яких тканин, саркому Юїнга, ліпосаркому, синовіальну саркому, фібросаркому, рак центральної нервової системи, остеосаркому, нейробластому, не продемонстрували клінічно значущу активність препарату. Профіль токсичності був схожим з таким у дорослих пацієнтів.
Фармакокінетика.
Розподіл.
Активний компонент широко розподіляється в організмі з об'ємом розподілу у межах 25,4-40,1 л/кг. Проникнення вінорелбіну у тканини легень є значущим, співвідношення концентрації тканина/плазма у дослідженні із застосуванням хірургічної біопсії становило понад 300. Зв'язування з білками плазми є помірним (13,5 %), але зв'язування з тромбоцитами виражене (78 %). Лінійна фармакокінетика спостерігалася при внутрішньовенному введенні вінорелбіну

у дозах до 45 мг/м^2.

Біотрансформація.

Вінорелбін метаболізується головним чином під дією CYP3A4 цитохрому P450. Всі метаболіти були ідентифіковані, і всі вони виявилися неактивними, за винятком 4-O-дезацетилвінорелбіну, який є основним метаболітом у крові.

Виведення.

Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції або інфузії концентрація вінорелбіну у плазмі крові характеризується трьохекспоненціальною кривою елімінації. Кінцева фаза елімінації відображає тривалий період напіввиведення, який становить більше 40 годин. Вінорелбіну властивий високий рівень загального кліренсу (0,97-1,26 л/год/кг).

Виведення нирками є низьким (< 20 % дози). Низькі концентрації дезацетилвінорелбіну були визначені у людей, але головним чином вінорелбін виявляється в сечі як незмінена сполука. Виділення активної субстанції відбувається головним чином через жовчний прохід і складається з метаболітів і переважно із незміненого вінорелбіну.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Вплив дисфункції нирок на розподіл вінорелбіну не досліджувався, але через низький G ниркової екскреції немає причин для зниження дози.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з метастазами в печінці зміни середніх показників кліренсу вінорелбіну спостерігалися тільки при ураженні понад 75 % печінки.

У 6 онкологічних хворих з помірною дисфункцією печінки (рівень білірубіну не більше ніж у 2 рази вищий за верхню межу норми (ВМН) і рівні трансаміназ не більше ніж у 5 разів вищі за ВМН), які отримували вінорелбін у дозах до 25 мг/м^2 поверхні тіла, а також у 8 онкологічних пацієнтів з тяжкою дисфункцією печінки (рівень білірубіну у понад 2 рази вищий за ВМН і рівні трансаміназ у понад 5 разів вищі за ВМН), які отримували вінорелбін у дозах до 20 мг/м^2 поверхні тіла, середній загальний кліренс вінорелбіну був порівнянний з кліренсом у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Однак ці дані можуть бути не репрезентативними для пацієнтів зі зниженою здатністю виводити діючу речовину через печінку, тому як запобіжний захід рекомендується систематично контролювати гематологічні показники у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти літнього віку.

Дослідження вінорелбіну у пацієнтів літнього віку (≥ 70 років) з недрібноклітинним раком легень, що проводилося виробником інноваційного препарату, продемонструвало, що вік не впливає на фармакокінетику вінорелбіну. Однак, оскільки пацієнти літнього віку ослаблені, збільшення дози вінорелбіну необхідно здійснювати з обережністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Як монотерапія для пацієнтів з метастазуючим раком молочної залози (IV стадія), після неефективної хіміотерапії, яка включала антрациклін чи таксани, або якщо така хіміотерапія не підходить для лікування.
- Недрібноклітинний рак легень III, IV стадії.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до вінорелбіну, інших алкалоїдів барвінку або до будь-якого компонента препарату.
- Кількість нейтрофілів < 1500/мм^3, тяжка наявна або нещодавно перенесена інфекція (протягом останніх 2 тижнів).
- Кількість тромбоцитів < 100000/мм^3.
- Тяжка печінкова недостатність, не пов'язана з процесом розвитку пухлини.
- Комбіноване застосування з вакциною проти жовтої гарячки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Не допускається інтратекальне введення препарату.
- Препарат не призначається пацієнткам репродуктивного віку, які не користуються ефективними контрацептивними засобами.
- Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.
Дуже важливо уникати контакту лікарського засобу з очима: якщо лікарський засіб розпилювати під тиском, виникає ризик тяжкого подразнення і навіть утворення виразок рогівки. У разі потрапляння препарату в очі їх необхідно негайно ретельно промити 0,9 % розчином натрію хлориду. Після приготування розчину будь-яку поверхню, яка контактувала з лікарським засобом, необхідно протерти, а руки і обличчя вимити.
Приготування і введення вінорелбіну здійснює тільки досвідчений персонал. Необхідно вдягати захисні окуляри, одноразові рукавички, маску і одяг. Якщо розчин пролився, його слід зібрати, а місце витерти.
Немає несумісності між вінорелбіном, 10 мг/мл, концентратом для розчину для інфузій, та флаконом із нейтрального скла, ПВХ системою, системою з вінілацетатом або інфузійним набором з ПВХ трубками.
Рекомендується вводити вінорелбін шляхом інфузії протягом 6–10 хвилин після розведення у 20–50 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду для ін'єкцій або в 5 % (мас./об.) розчині глюкози для ін'єкцій. Необхідно витримувати тривалість периферичної інфузії від 6 до 10 хвилин, оскільки ризик подразнення вен підвищується, якщо час інфузії збільшується.
Після введення розчину вінорелбіну вену слід ретельно промивати від залишків препарату, вводячи як мінімум 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду.
Вінорелбін слід вводити тільки внутрішньовенно: дуже важливо переконатися, що канюля точно розміщена у вені, перш ніж починати вводити вінорелбін. Якщо під час введення лікарський засіб потрапляє в навколишні тканини, може виникнути значне місцеве подразнення. У цьому випадку слід припинити введення, промити вену 9 мг/мл (0,9 %) розчином хлориду натрію, а решту дози ввести в іншу вену.
Окрім того, опубліковані дані підтверджують доречність використання гіалуронідази та сухого тепла у разі екстравазації. Рекомендується консультація пластичного хірурга на ранніх стадіях некрозу або компартмент-синдрому, постійного або прогресуючого болю чи неефективності консервативного лікування.
Невикористаний лікарський засіб необхідно знищити відповідно до стандартних лікарняних процедур.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Взаємодії, характер для всіх цитотоксичних препаратів.
Через підвищений ризик тромбозу при онкологічних захворюваннях хворим часто призначають антикоагулянти. Враховуючи високу інтраіндивідуальну варіабельність коагуляційної здатності під час перебігу хвороби, а також можливість взаємодії між пероральними антикоагулянтами та антинеопластичними препаратами, необхідно частіше контролювати МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення).
Одночасне застосування не рекомендується.
Цей препарат не рекомендується застосовувати у комбінації з живими атенуйованими вакцинами через потенційний ризик розвитку системного, можливо, невиліковного захворювання. Цей ризик підвищений у пацієнтів з імунодефіцитом унаслідок основного захворювання. Слід застосовувати інактивовані вакцини, якщо такі існують (наприклад від поліомієліту).
Одночасне застосування протипоказано.
У період лікування вінорелбіном протипоказане застосування вакцини від жовтої лихоманки.
Фенітоїн*:* не рекомендується застосовувати вінорелбін у поєднанні з фенітоїном через ризик посилення судом унаслідок зниження шлунково-кишкової абсорбції фенітоїну, а також ризик

посилення токсичних ефектів або зниження ефективності вінорелбіну унаслідок посилення печінкового метаболізму, спричиненого фенітоїном.
Одночасне застосування, яке потребує обережності.
Циклоспорин, такролімус*:* при застосуванні вінорелбіну у комбінації з циклоспорином або такролімусом слід враховувати можливість надмірної імуносупресії з ризиком розвитку лімфопроліферації.
Взаємодії, характерні для алкалоїду барвінку. Одночасне застосування не рекомендується.
Ітраконазол не рекомендується призначати сумісно з вінорелбіном через ризик посилення нейротоксичних ефектів внаслідок зменшення печінкового метаболізму.
Сумісне застосування, яке потребує обережності.
Сумісне застосування алкалоїдів барвінку і мітоміцину С підвищує ризик розвитку бронхоспазму та задишки. В окремих випадках, особливо при застосуванні у комбінації з мітоміцином, виникала інтерстиціальна пневмонія.
Вінорелбін являє собою субстрат Р-глікопротеїну, тому його супутнє призначення з інгібіторами (наприклад, верапамілом, циклоспорином, хінідином) або індукторами цього транспортного білка може вплинути на концентрацію вінорелбіну.
Взаємодії, характерні для вінорелбіну.
При комбінованому застосуванні вінорелбіну та інших препаратів з відомою мієлотоксичністю може посилюватися пригнічення функції кісткового мозку.
Оскільки до метаболізму вінорелбіну залучений головним чином CYP3A4, сумісне застосування з сильними інгібіторами цього ізоферменту (наприклад, ітраконазолом, кетоконазолом, кларитроміцином, еритроміцином та ритонавіром) може підвищувати концентрацію вінорелбіну в крові, а сумісне застосування з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіцином, фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном і звіробоєм) може знижувати концентрацію вінорелбіну в крові.
Застосування вінорелбіну у комбінації з цисплатином (дуже поширена комбінація) не впливає на фармакокінетичні властивості. Однак імовірність розвитку гранулоцитопенії при застосуванні комбінації вінорелбіну з цисплатином вища, ніж при монотерапії вінорелбіном.
У I фазі клінічного дослідження при внутрішньовенному застосуванні вінорелбіну і лапатинібу спостерігалося збільшення частоти випадків ступеня ¾ нейтропенії. У цьому дослідженні рекомендована доза вінорелбіну (внутрішньовенно) за три-тижневою схемою лікування становила 22,5 мг/м² у 1-й день і на 8-й день у поєднанні зі щоденною дозою лапатинібу 1000 мг. Цей тип комбінації слід застосовувати з обережністю.

Особливості застосування.
Вінорелбін слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід роботи з протипухлинними препаратами.
Вінорелбін можна вводити тільки внутрішньовенно після відповідного розведення! Інтратекальне введення може бути небезпечним для життя! Після введення вінорелбіну необхідно завжди вводити 0,9 % розчин натрію хлориду, щоб промити вену.
Вінорелбін необхідно вводити внутрішньовенно дуже акуратно. До початку інфузії вінорелбіну дуже важливо переконатися, що канюля точно розміщена у вені.
Екстравазація вінорелбіну під час внутрішньовенного введення може спричинити виражене місцеве подразнення. У цьому випадку інфузію необхідно негайно припинити, вену промити 0,9 % розчином натрію хлориду, і решту дози необхідно ввести в іншу вену. Окрім того, опубліковані дані підтверджують доречність використання гіалуронідази та сухого тепла у разі екстравазації. Рекомендується консультація пластичного хірурга на ранніх стадіях некрозу або компартмент-синдрому, постійного або прогресуючого болю чи неефективності консервативного лікування.
Лікування необхідно розпочинати з ретельної перевірки гематологічних показників (визначення рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, гранулоцитів і тромбоцитів перед кожною новою ін'єкцією). Головним дозолімітувальним побічним ефектом при лікуванні вінорелбіном є нейтропенія. Вона має некумулятивний характер. Мінімальна кількість нейтрофілів

спостерігається через 7-14 днів після введення препарату, після чого показники швидко нормалізуються протягом 5-7 днів. Якщо кількість нейтрофілів становить < 1500/мм³ та/або кількість тромбоцитів становить < 100000/мм³, лікування необхідно відкласти до відновлення їх рівня, і за станом пацієнта необхідно вести спостереження. Застосування препарату відкладається на 1 тиждень майже в 35 % випадків лікування.

Якщо пацієнт демонструє симптоми підозрюваної інфекції, необхідно негайно провести ретельне обстеження.

Випадки інтерстиціального захворювання легенів спостерігалися частіше серед японців. Тому цій специфічній популяції слід приділяти особливу увагу.

У разі наявності значущого ураження печінки дозу необхідно зменшити: рекомендується обережність, обов'язково потрібен ретельний контроль гематологічних параметрів.

У разі ураження нирок немає необхідності в корекції дози через низький рівень ниркової екскреції.

Вінорелбін не призначати супутньо з променевою терапією, якщо ділянка лікування включає печінку.

Потужні інгібітори або індуктори CYP3A4 необхідно застосувати з обережністю через ризик змін концентрації вінорелбіну.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати у комбінації з ітраконазолом (як і всі алкалоїди барвінку) та фенітоїном (як і всі цитотоксичні засоби).

Цей препарат протипоказано застосовувати у комбінації з вакциною проти жовтої гарячки; його сумісне застосування з іншими живими атенуйованими вакцинами не рекомендується.

Для того, щоб уникнути бронхоспазму, особливо при супутньому застосуванні з мітоміцином С, необхідно вжити відповідних запобіжних заходів. Пацієнтів, які лікуються амбулаторно, необхідно проінформувати, що їм слід звернутися до лікаря у разі виникнення задишки.

Повідомлялося про легеневу токсичність, у тому числі тяжкий гострий бронхоспазм, інтерстиціальний пневмоніт або гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що виникали при внутрішньовенному введенні вінорелбіну (див. розділ «Побічні реакції»). Середній час до виникнення ГРДС після застосування вінорелбіну становив один тиждень (від 3 до 8 днів). Інфузію слід негайно припинити, якщо у пацієнта розвивається незрозуміла задишка або є будь-які ознаки легеневої токсичності.

Випадки інтерстиціального захворювання легень спостерігалися частіше серед японців. Тому цій специфічній популяції слід приділяти особливу увагу.

Рекомендовано вживати особливих запобіжних заходів при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця в історії хвороби.

Дуже важливо уникати контакту лікарського засобу з очима: якщо лікарський засіб розпилювати під тиском, виникає ризик тяжкого подразнення і навіть утворення виразки рогівки. У разі потрапляння препарату в очі їх необхідно негайно ретельно промити 0,9 % розчином натрію хлориду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних щодо застосування вінорелбіну вагітним жінкам недостатньо. Дослідження на тваринах показали ембріотоксичний та тератогенний вплив препарату. Враховуючи результати досліджень на тваринах і фармакологічну дію вінорелбіну, припускають, що препарат може спричинити вади розвитку плода при застосуванні під час вагітності.

Вінорелбін протипоказаний у період вагітності. Жінки повинні уникати вагітності під час лікування вінорелбіном.

У разі наявності у вагітної пацієнтки життєвих показань до лікування вінорелбіном необхідно провести медичну оцінку ризику шкідливого впливу вінорелбіну на дитину.

Якщо жінка завагітніє протягом лікування, необхідно провести генетичну консультацію.

Жінки репродуктивного віку.

Вінорелбін протипоказаний у період вагітності та має генотоксичний потенціал, тому жінкам репродуктивного віку необхідно застосовувати ефективну контрацепцію протягом усього періоду лікування та щонайменше 7 місяців після закінчення лікування, а у випадку виникнення

вагітності негайно повідомити про це лікаря.
Годування груддю.
Невідомо, чи проникає вінорелбін у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах не вивчалась екскреція вінорелбіну в грудне молоко. Оскільки ризик для дитини на грудному вигодовуванні не може бути виключений, необхідно припинити годування груддю до початку лікування вінорелбіном.
Вплив на фертильність.
Чоловікам, які отримують лікування вінорелбіном, рекомендується не зачинати дитину протягом лікування та щонайменше 4 місяців після закінчення лікування.
Оскільки лікування вінорелбіном може спричинити необоротну безплідність, чоловікам, які бажають стати батьками у майбутньому, рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не досліджували, але на основі фармакодинамічних характеристик вінорелбіну можна зробити висновок, що препарат не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами. Однак пацієнтам, які лікуються вінорелбіном, необхідно дотримуватися обережності, враховуючи деякі побічні ефекти препарату.

Спосіб застосування та дози.
Строго для внутрішньовенного застосування після відповідного розведення.
Інтратекальне введення вінорелбіну може бути небезпечним для життя.
Вінорелбін зазвичай слід вводити в дозі 25-30 мг/м^2 поверхні тіла 1 раз на тиждень. При застосуванні у комбінації з іншими цитостатичними засобами точну дозу вінорелбіну слід визначати згідно з протоколом лікування.
Вінорелбін необхідно вводити шляхом повільного болюсного вливання (6-10 хвилин) після розведення у 20-50 мл розчину натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчину глюкози 5 %. Необхідно витримувати тривалість периферичної інфузії від 6 до 10 хвилин, оскільки ризик подразнення вен підвищується, якщо час інфузії збільшується. Після введення вінорелбіну завжди необхідно вводити не менше 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, щоб промити вену.
Максимальна разова доза становить 35,4 мг/м^2 поверхні тіла. Максимальна курсова доза одного введення – 60 мг.
Модифікація дози
Вінорелбін в основному метаболізується в печінці; лише 18,5 % дози виводиться із сечею. Немає проспективних досліджень щодо впливу зміненого метаболізму активної речовини на його фармакодинаміку, які давали б змогу визначити рекомендації щодо зменшення дози вінорелбіну пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок.
Пацієнти з печінковою недостатністю
Фармакокінетичні параметри вінорелбіну не змінюються у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня.
Однак для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю рекомендується зменшити дозу препарату до 20 мг/м^2 поверхні тіла і ретельно контролювати гематологічні показники.
Пацієнти з нирковою недостатністю
Враховуючи незначну ниркову екскрецію, фармакокінетичного обґрунтування зменшення дози вінорелбіну для пацієнтів з порушенням функції нирок не існує.
Пацієнти літнього віку.
Клінічний досвід не виявив значущих відмінностей відносно рівня відповіді у пацієнтів літнього віку, хоча не можна виключити більшу чутливість деяких пацієнтів літнього віку. Вік не впливає на фармакокінетику вінорелбіну.

Діти.
Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому він не рекомендується для цієї вікової категорії.

Передозування.
Випадки непередбаченого гострого передозування у людей можуть призводити до гіпоплазії кісткового мозку і іноді супроводжуватись інфекцією, гарячкою і паралітичною непрохідністю кишечнику. Підтримувальне лікування, наприклад переливання крові, призначення факторів росту або терапії антибіотиками широкого спектра дії, зазвичай розпочинається за рішенням лікаря. Антидот невідомий.
Оскільки антидоту, який можна було б застосувати при передозуванні введеного внутрішньовенно вінорелбіну, не існує, у разі передозування необхідно вжити симптоматичних заходів, а саме:

- постійний контроль за основними життєвими функціями і ретельне спостереження за станом пацієнта;
- щоденний контроль аналізу крові, щоб своєчасно визначити необхідність у переливанні крові, фактора росту та щоб виявити потребу у невідкладній допомозі і мінімізувати ризик інфекцій;
- профілактика або лікування паралітичної непрохідності кишечнику;
- контроль системи кровообігу і функції печінки;
- у разі ускладнень, спричинених інфекцією, може бути необхідною терапія антибіотиками широкого спектра дії.

Побічні реакції.
До найбільш поширених небажаних реакцій належать: пригнічення функції кісткового мозку з нейтропенією, анемія, неврологічні розлади, шлунково-кишкова токсичність, що проявляється нудотою, блюванням, стоматитом і запорами, транзиторне підвищення біохімічних показників функції печінки, алопеція, місцевий флебіт.
Необхідно враховувати, що при комбінованій хіміотерапії вінорелбіном з іншими протипухлинними лікарськими засобами вказані побічні реакції можуть зустрічатися частіше і бути більш тяжкими, ніж побічні реакції під час і після монотерапії. Окрім того, необхідно звернути увагу на додаткові специфічні побічні реакції інших лікарських засобів.
Частота виникнення
Дуже поширені (≥ 1/10), поширені (≥ 1/100 до < 1/10); непоширені (≥ 1/1000 до < 1/100); рідкісні (≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідкісні (< 1/10000); невідомо (не можуть бути оцінені на базі доступних даних).
Детальна інформація про побічні реакції: реакції були описані з використанням класифікації ВООЗ (1-й ступінь – G I; 2-й ступінь – G II; 3-й ступінь – G III; 4-й ступінь – G IV; 1–4-й ступені – G I–IV; 1–2-й ступені – G I–II; 3–4-й ступені – G III–IV).

Інфекції та інвазії	Поширені: бактеріальні, вірусні або грибкові інфекції різної локалізації (дихальної системи, сечовидільної системи, шлунково-кишкового тракту) від легкого до помірного ступеня і зазвичай оборотного характеру при відповідному лікуванні; непоширені: тяжкий сепсис із недостатністю внутрішніх органів, септицемія; дуже рідкісні: ускладнена септицемія, летальна септицемія; невідомо: нейтропенічний сепсис (з потенційним летальним результатом у 1,2 % випадків).
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже поширені: пригнічення функції кісткового мозку, що проявляється переважно нейтропенією (G III: 24,3 %, та G IV: 27,8 % при монотерапії), яка минає протягом 5–7 днів і не кумулюється з плином часу, анемія (G III–IV: 7,4 % при монотерапії); поширені: може виникати тромбоцитопенія (G III–IV: 2,5 %), але тяжка буває рідко; невідомо: фебрильна нейтропенія, панцитопенія.
З боку імунної системи	Поширені: алергічні реакції (реакції з боку шкіри, реакції з боку дихальних шляхів); невідомо: системні алергічні реакції (анафілаксія, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції).
Ендокринні розлади	Невідомо: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ).
Порушення метаболізму і харчування	Рідкісні: тяжка гіпонатріємія; невідомо: анорексія.
З боку нервової системи	Дуже поширені: неврологічні порушення (G III: 2,6 %; G IV: 0,1 %), зниження глибоких сухожильних рефлексів. Після тривалої хіміотерапії повідомлялося про слабкість нижніх кінцівок; непоширені: тяжка парестезія з сенсорними і моторними симптомами (ці реакції є загалом оборотними); дуже рідкісні: синдром Гійєна-Барре; невідомо: головний біль, запаморочення, атаксія, синдром задньої оборотної енцефалопатії.
З боку серця	Рідкісні: ішемічні захворювання серця, подібні до стенокардії, транзиторні зміни електрокардіограми, інфаркт міокарда, іноді з летальним наслідком; дуже рідкісні:

	тахікардія, відчуття серцебиття і порушення ритму серця. невідомо: серцева недостатність.
З боку судинної системи	Поширені: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, відчуття припливів і відчуття холоду в кінцівках; рідкісні: тяжка гіпотензія, колапс.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Непоширені: задишка, бронхоспазм (ці реакції можуть виникати при лікуванні як вінорелбіном, так і іншими алкалоїдами барвінку); рідкісні: інтерстиціальне захворювання легень іноді зі смертельним результатом; дуже рідкісні: дихальна недостатність; невідомо: кашель (G I-II), тромбоемболія легеневої артерії, гострий респіраторний дистрес-синдром, іноді з летальним наслідком.
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже поширені: запор є головним симптомом (G III–IV: 2,7 %), що рідко прогресує і призводить до кишкової непрохідності при монотерапії (G III–IV: 4,1 %) й при комбінації вінорелбіну з іншими хіміотерапевтичними засобами. Нудота, блювання (G I–II: 30,4 %, G III–IV: 2,2 % при монотерапії; протиблювотна терапія може зменшити прояв цих реакцій), стоматит (G I–IV: 15 % при монотерапії), езофагіт; поширені: діарея (зазвичай слабкого або помірного ступеня); рідкісні: паралітична кишкова непрохідність, лікування можна поновити після відновлення нормальної моторики кишечнику, панкреатит. невідомо: шлунково-кишкова кровотеча, сильна діарея, біль у животі.
З боку гепатобіліарної системи	Дуже поширені: патологічні показники функції печінки (G I–II) без клінічних симптомів (підвищення рівня загального білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня аспартатамінотрансферази у 27,6 %, підвищення рівня аланінамінотрансферази у 29,3 %).
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже поширені: алопеція, зазвичай слабко виражена (G III–IV: 4,1 % при монотерапії); рідкісні: генералізовані шкірні реакції; невідомо: долонно-підошовна еритродизестезія, гіперпігментація шкіри (змієподібна суправенозна гіперпігментація).
З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини	Поширені: міалгія, артралгія, біль у щелепі.
З боку нирок і сечовивідної	Поширені: підвищення рівня креатиніну.

системи	
Порушення загального характеру та реакції у місці введення препарату	Дуже поширені: астенія, підвищена втомлюваність, гарячка, біль різної локалізації (зокрема біль у грудях та у місці пухлини), у місці ін'єкції почервоніння, пекучий біль, порушення пігментації та локальний флебіт (G III–IV: 3,7 % при монотерапії); рідкісні: некроз у місці ін'єкції (правильна постановка катетера у вену та достатнє промивання вени після болюсної ін'єкції можуть зменшити ризик виникнення некрозу). невідомо: озноб (G I-II).
Дослідження	Невідомо: зменшення маси тіла.

Для пероральних препаратів вінорелбіну повідомлялося про такі додаткові побічні реакції: порушення смаку, порушення зору, безсоння, дисфагія, збільшення маси тіла, дизурія та інші симптоми з боку сечостатевої системи.

Звітність про небажані реакції
Звітність про небажані реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важлива. Вона дає змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Працівників охорони здоров'я прохання повідомляти про будь-які небажані реакції через національні системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.
Після розведення: хімічна і фізична стабільність була продемонстрована протягом 24 годин при температурі 2-8 °С та 25 °С.
З мікробіологічної точки зору продукт необхідно використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання. Тривалість зберігання не повинна перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С, якщо розчинення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.
Зберігати в холодильнику (2-8 ºС). Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.
Навірел, 10 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій, не слід розбавляти лужними розчинами (ризик утворення осаду) та змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. У скляних флаконах із гумовою пробкою, вкритою фторполімером, та алюмінієвою кришкою, по 1 або по 5 мл. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Дата останнього перегляду.
13.03.2025