

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vinorelbin Teva 10 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg vinorelbina, kar ustreza 13,85 mg vinorelbinijevega tartrata.

Ena 1 ml viala vsebuje 10 mg vinorelbina (v obliki tartrata).

Ena 5 ml viala vsebuje 50 mg vinorelbina (v obliki tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina s pH od 3,3 do 3,8 in osmolarnostjo okoli 330 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vinorelbin Teva je indicirano pri odraslih za:

- zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (3. ali 4. stadij).
- zdravljenje (monoterapija) metastatskega raka dojke (4. stadij) pri bolnicah, pri katerih zdravljenje s kemoterapijo z antraciklini in taksani ni bilo uspešno ali ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo se uporablja izključno intravensko, po ustreznem redčenju.

Intratekalna uporaba je kontraindicirana in lahko povzroči smrt.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem in za ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Vinorelbin Teva je treba uporabljati v sodelovanju z zdravnikom, izkušenim na področju citostatičnega zdravljenja.

Odmerjanje

Nedrobnocelični pljučni rak

Običajni odmerek za monoterapijo je od 25 do 30 mg/m² enkrat na teden. Pri polikemoterapiji je razpored odvisen od protokola. Uporabi se lahko običajen odmerek (od 25 do 30 mg/m²), pogostnost odmerjanja pa se zmanjša, npr. 1. in 5. dan vsak tretji teden ali 1. in 8. dan vsak tretji teden, v skladu s protokolom zdravljenja.

Napredovali ali metastatski rak dojke

Običajni odmerek je od 25 do 30 mg/m² enkrat na teden.

Največji tolerirani odmerek na aplikacijo je 35,4 mg/m² telesne površine.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Klinične izkušnje med starejšimi bolniki niso pokazale pomembnih razlik v deležu odziva, vendar pa večje občutljivosti nekaterih od teh bolnikov ni mogoče izključiti. Starost ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetika vinorelbina pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni spremenjena. Kot previdnostni ukrep pa je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro vseeno priporočljivo uporabiti manjši odmerek 20 mg/m² in jim natančno spremljati hematološke vrednosti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z ledvično okvaro

Ker je izločanje skozi ledvice majhno, pri bolnikih z insuficienco ledvic ni farmakokinetičnih razlogov za zmanjšanje odmerka vinorelbina.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani, zato uporaba tega zdravila pri njih ni priporočljiva.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Vinorelbin Teva lahko aplicirate kot počasen bolus (6–10 minut) po razredčenju v 20–50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje ali kot kratko infuzijo (20–30 minut) po razredčenju v 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Po uporabi morate vedno infundirati vsaj 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da izperete veno.

4.3 Kontraindikacije

- Intratekalna uporaba je kontraindicirana.
- Preobčutljivost na učinkovino ali druge vinka alkaloidne (alkaloidne rožnatega zimzelena) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilnih granulocitov < 1.500/mm³ ali resna trenutna ali nedavna okužba (v roku 2 tednov).
- Število trombocitov pod 100.000/mm³.
- Med zdravljenjem z vinorelbinom je treba dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite metode kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- V kombinaciji s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je namenjeno izključno za intravensko uporabo. Dajanje zdravila Vinorelbin Teva mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega za uporabo kemoterapije.

Med zdravljenjem je potreben natančen hematološki nadzor (določanje hemoglobina in števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pred vsakim novim infundiranjem), kajti zaviranje hematopoetskega sistema predstavlja glavno tveganje med zdravljenjem z vinorelbinom.

Glavni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, je nevtropenija. Ta ni kumulativna in je hitro reverzibilna (v 5 do 7 dneh). Najnižjo vrednost doseže med 7. in 14. dnem po uporabi zdravila. Če je število nevtrofilnih

granulocitov pod $1.500/\text{mm}^3$ in/ali število trombocitov pod $100.000/\text{mm}^3$, je treba zdravljenje odložiti, dokler se stanje ne popravi.

Če ima bolnik simptome in znake okužbe, je treba stanje takoj raziskati.

Intersticijska pljučna bolezen je bila poročana pogosteje v populaciji Japoncev. Pri tej specifični populaciji je potrebna posebna previdnost.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo ishemične bolezni srca (glejte poglavje 4.8).

Klinični pomen okvarjene sposobnosti jeter za odstranjevanje zdravila ni ugotovljen. Zato ni mogoče dati natančnih priporočil za odmerjanje. Toda v farmakokinetični študiji je bil največji odmerek pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je potrebna previdnost in natančno spremljanje hematoloških parametrov. Morda bo potrebno tudi zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Zdravila Vinorelbin Teva se ne sme uporabljati sočasno z radioterapijo, če terapevtsko polje zajema jetra.

Zdravilo Vinorelbin Teva ne sme priti v stik z očmi, ker obstaja tveganje za hudo draženje; če zdravilo brizgne pod tlakom, pa celo tveganje za razjedo na roženici. Če se to zgodi, oko nemudoma sperite s fiziološko raztopino in se obrnite na oftalmologa.

Uporaba zdravila sočasno s cepivom proti rumeni mrzlici je izrecno kontraindicirana, sočasna uporaba z živimi oslavljenimi cepivi pa ni priporočljiva.

Močni zaviralci ali induktorji CYP3A4 lahko vplivajo na koncentracijo vinorelbina, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5, medsebojna delovanja, specifična za vinerolbin), uporaba v kombinaciji s fenitoinom (tako kot velja za vsa citotoksična zdravila) ali z itrakonazolom (tako kot velja za vse alkaloidne rožnatega zimzelena) pa ni priporočljiva.

Za informacije o nosečnosti, dojenju in plodnosti glejte poglavje 4.6.

Da bi preprečili tveganje za bronhospazem – zlasti v kombinaciji z mitomicinom C – je treba razmisliti o ustreznih profilaksi. Ambulantnim bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru dispneje obvestiti zdravnika.

Ker je ledvično izločanje majhno, pri bolnikih z ledvično okvaro ni farmakokinetičnih razlogov za zmanjšanje odmerka, glejte poglavje 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojna delovanja, skupna vsem citotoksičnim zdravilom

Zaradi večjega trombotičnega tveganja pri tumorskih boleznih, je uporaba antikoagulantov pri teh bolnikih pogosta. Če se odločite za zdravljenje bolnika s peroralnimi antikoagulantmi, je treba pogosteje kontrolirati INR (internacionalno normalizirano razmerje), ker obstaja velika intraindividualna variabilnost v sposobnosti koagulacije v času bolezni ter možnost interakcij med peroralnimi antikoagulantmi in kemoterapijo.

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Cepivo proti rumeni mrzlici: Obstaja tveganje za generalizirano bolezen po cepljenju, s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Živa oslABLJENA cepiva (za cepiva proti rumeni mrzlici glejte Sočasna uporaba je kontraindicirana): Obstaja tveganje za generalizirano bolezen po cepljenju, ki je lahko smrtna. Tveganje je večje pri bolnikih, ki so že

imunsko oslabei zaradi osnovne bolezni. Priporočljivo je uporabiti inaktivirano cepivo, če obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

Fenitoin: Zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina v prebavilih, ki jo povzročijo citotoksična zdravila, obstaja tveganje za poslabšanje konvulzij ali izgubo učinkovitosti citotoksičnih zdravil zaradi večje jetrne presnove, ki jo povzroči fenitoin.

Sočasna uporaba, o kateri je treba razmisliti

Ciklosporin, takrolimus: prekomerno zaviranje imunskega sistema s tveganjem za limfoproliferacijo.

Medsebojna delovanja, specifična za alkaloidne rožnatega zimzelena

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Itrakonazol: povečana nevrotoksičnost alkaloidov rožnatega zimzelena zaradi zmanjšane presnove v jetrih.

Sočasna uporaba, o kateri je treba razmisliti *Mitomycin C*: povečano tveganje za bronhospazem in dispnejo, v redkih primerih so opažali intersticijski pnevmonitis.

Alkaloidi rožnatega zimzelena so znani substrati P-glikoproteina. Ker specifičnih študij ni, je pri uporabi zdravila Vinorelbin Teva v kombinaciji z močnimi modulatorji tega membranskega transporterja potrebna previdnost.

Medsebojna delovanja, specifična za vinorelbin

Med sočasno uporabo vinorelbina in drugih zdravil s toksičnimi učinki na kostni mozeg lahko pride do izrazitejših mielosupresivnih neželenih učinkov.

CYP3A4 je glavni encim v presnovi vinorelbina. Uporaba vinorelbina sočasno z zdravili, ki ta izoencim inducirajo (npr. fenitoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) ali zavirajo (npr. itrakonazol, ketokonazol, zaviralci proteaz HIV, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon), lahko vpliva na koncentracijo vinorelbina (glejte poglavje 4.4).

Med uporabo kombinacije vinorelbin-cisplatin (ki je zelo pogosta) niso ugotovili medsebojnega delovanja na farmakološke parametre vinorelbina. Toda incidenca granulocitopenije je bila večja pri bolnikih, ki so dobivali kombinacijo vinorelbina in cisplatin, kot pri tistih, ki so dobivali samo vinorelbin.

Ena klinična študija I. faze je nakazala večjo incidenco nevtropenije 3./4. stopnje, ko sta bila intravenski vinorelbin in lapatinib uporabljena skupaj. V tej študiji je bil priporočen odmerek intravenskega vinorelbina v 3-tedenski shemi na 1. in 8. dan 22,5 mg/m², kadar so ga dajali v kombinaciji z dnevnim odmerkom 1000 mg lapatiniba. Pri dajanju te vrste kombinacije je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vinorelbina pri nosečnicah ni dovolj. Študije na živalih so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološkega delovanja zdravila obstaja potencialno tveganje za nepravilnosti pri zarodku in plodu.

Vinorelbin se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če individualno pričakovana korist jasno odtehta možna tveganja. Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo je treba seznaniti s tveganji za nerojenega otroka in jo natančno spremljati. Razmisliti je treba o možnosti genetskega svetovanja.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 3 mesece po njem.

Dojenje

Ni znano, ali se vinorelbin izloča v materino mleko. Izločanja vinorelbina v mleko niso preučevali v študijah na živalih. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti, zato je treba pred začetkom zdravljenja z vinorelbinom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Moški, ki prejemajo vinorelbin, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev (najmanj 3 mesece) po koncu zdravljenja. Pred zdravljenjem naj se moški posvetujejo o shranitvi semena, zaradi možne ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z vinorelbinom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti vinorelbin ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je pri bolnikih, zdravljenih z vinorelbinom, potrebna previdnost zaradi nekaterih neželenih učinkov zdravila.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so bili opisani pogosteje kot le v posameznih primerih, so naštetih spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 in < 1/10), občasni (> 1/1.000 in < 1/100), redki (> 1/10.000 in < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), dodatni neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so dodani v skladu z razvrstitvijo MedDRA in pogostnostjo *neznana* (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila so depresija kostnega mozga z nevtropenijo, anemija, nevrološke motnje, gastrointestinalni toksični učinki z navzeo, bruhanjem, stomatitisom in zaprtostjo, prehodno zvišanje testov jetrnih funkcij, alopecija in lokalni flebitis.

Podrobne informacije o neželenih učinkih: Učinki so opisani po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (1. stopnja = S1, 2. stopnja = S2, 3. stopnja = S3, 4. stopnja = S4; 1.-4. stopnja = S1-4, 1.-2. stopnja = S1-2, 3.-4. stopnja = S3-4).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: bakterijske, virusne ali glivične okužbe na različnih mestih (dihala, sečila, prebavila), blage do zmerne in po navadi reverzibilne z ustreznim zdravljenjem

Občasni: huda sepsa z drugimi odpovedmi notranjih organov
septikemija

Zelo redki: zapletena septikemija, včasih smrtna

Neznana: nevtropenična sepsa, lahko s smrtnim izidom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: depresija kostnega mozga, ki se najpogosteje pojavi kot nevtropenija (S3: 24,3 %, S4: 27,8 %), reverzibilna v 5 do 7 dneh in nekumulativna anemija (S3-4: 7,4 %)

Pogosti: lahko se pojavi trombocitopenija, (S3-4: 2,5 %), ki je v redkih primerih huda

Neznana: febrilna nevtropenija, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: sistemske alergijske reakcije, npr. anafilaksija, anafilaktični šok ali reakcije anafilaktoidnega tipa

Bolezni endokrinega sistema

Neznana: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Redki: huda hiponatriemija

Neznana: anoreksija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: nevrološke motnje (S3-4: 2,7 %), vključno z izgubo globokih tetivnih refleksov
Po dolgotrajni kemoterapiji je bila opisana šibkost spodnjih udov.

Občasni: Hude parestezije s senzoričnimi in motoričnimi simptomi so redke.
Ti učinki so na splošno reverzibilni.

Neznana: sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije

Srčne bolezni

Redki: ishemična bolezen srca (angina pectoris in/ali prehodne spremembe elektrokardiograma, miokardni infarkt, včasih smrten)

Zelo redki: tahikardija, palpitacije in motnje srčnega ritma

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija
hipertenzija
zardevanje in hladne okončine

Redki: huda hipotenzija, kolaps

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: Med zdravljenjem z vinorelbinom se lahko (tako kot med zdravljenjem z drugimi alkaloidi rožnatega zimzelena) pojavita dispneja in bronhospazem.

Redki: Opisana je bila intersticijska pnevmopatija, včasih smrtna.

Neznana: pljučna embolija

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: stomatitis (S1-4: 15 % z vinorelbinom v monoterapiji)
navzea in bruhanje (S1-2: 30,4 % in S3-4: 2,2 %). Antiemetično zdravljenje lahko zmanjša njuno pojavljanje.
Glavni simptom je zaprtost (S3-4: 2,7 %), ki med monoterapijo z vinorelbinom ali med njegovo uporabo v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki v redkih primerih napreduje v paralitični ileus (S3-4: 4,1 %).
ezofagitis

Pogosti: Pojavi se lahko driska, ki je po navadi blaga do zmerna.

Redki: paralitični ileus. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se obnovi motiliteta črevesa.
pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: Opisana so bila prehodna zvišanja testov delovanja jeter (S1-2) brez kliničnih simptomov (SGOT v 27,6 % in SGPT v 29,3 %).

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: Pojavi se lahko alopecija, ki je po navadi blaga (S3-4: 4,1 % z vinorelbinom kot monokemoterapijo).

Redki: Z vinorelbinom so bile opisane generalizirane kožne reakcije (npr. izpuščaj, srbenje, urtikarija).

Neznana: sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije
hiperpigmentacija kože (vijugasta supravenska hiperpigmentacija)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija,
artralgija, vključno z bolečinami v čeljusti

Bolezni sečil

Pogosti: zvišanje kreatinina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: Med reakcijami na mestu injiciranja so lahko eritem, pekoča bolečina, razbarvanje vene in lokalni flebitis (S3-4: 3,7 % z vinorelbinom kot monokemoterapijo).

Pogosti: astenija
utrujenost
zvišana telesna temperatura
Bolnikom, ki so prejeli vinorelbin, so se pojavile bolečine na raznih mestih, vključno z bolečinami v prsih in bolečinami na mestu tumorja.

Redki: Opažali so lokalno nekrozo. Pravilna namestitve intravenske igle ali katetra in bolusno injiciranje, ki mu sledi obilno izpiranje vene, lahko omeji te učinke.

Tako kot drugi alkaloidi rožnatega zimzelena, lahko tudi vinorelbin povzroči nastanek mehurjev.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje**Simptomi**

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hudo depresijo kostnega mozga z zvišano telesno temperaturo in okužbo; poročali so tudi o paralitičnem ileusu. Priporočljivo je simptomatsko zdravljenje s transfuzijo krvi in zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom. Specifičen antidot ni znan.

Postopek v nujnih primerih

Ker specifičnega antidota za preveliko odmerjanje intravensko uporabljenega vinorelbina ni, so v primeru prevelikega odmerjanja potrebni simptomatski ukrepi, npr.:

- stalen nadzor vitalnih znakov in skrbno spremljanje bolnika,
- vsakodnevne kontrole krvne slike za ugotavljanje potrebe po transfuzijah krvi in po ravnih faktorjih ter za zaznavo potrebe po intenzivni negi in za minimiziranje tveganja okužb,
- ukrepi za preprečevanje ali zdravljenje paralitičnega ileusa,
- nadziranje obtočil in delovanja jeter,
- v primeru zapletov zaradi okužb je lahko potrebno zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom.

Protistrup

Protistrup v primeru prevelikega odmerjanja vinorelbina ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alkaloidi rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) in analogi, oznaka ATC: L01CA04

Vinorelbin je citostatično zdravilo iz družine alkaloidov rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi).

Vinorelbin zavira polimerizacijo tubulina. Veže se preferenčno na mitotične mikrotubule; aksonske mikrotubule prizadene le v velikih koncentracijah. Spiralizacijo tubulina inducira v manjši meri kot vinkristin. Vinorelbin blokira mitozo v G2-M fazi in povzroči smrt celice v interfazi ali pri naslednji mitози.

Varnost in učinkovitost vinorelbina pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dve klinični študiji II. faze z enim samim krakom sta preučili intravenski vinorelbin pri 33 in 46 pediatričnih bolnikih s ponovitvijo čvrstih tumorjev, med njimi rhabdomiosarkoma, drugih sarkomov mehkih tkiv, Ewingovega sarkoma, liposarkoma, sinovijijskega sarkoma, fibrosarkoma, raka osrednjega živčevja, osteosarkoma in nevroblastoma. Zdravilo so uporabljali v odmerkih od 30 do 33,75 mg/m² 1. in 8. dan na 3 tedne ali enkrat na teden 6 tednov vsakih 8 tednov. Klinični podatki teh dveh študij niso pokazali pomembnega kliničnega delovanja. Profil toksičnosti je bil podoben kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi ima časovni potek koncentracije v krvi tri eksponentne eliminacijske krivulje. Terminalni razpolovni čas je v povprečju okoli 40 ur. Očistek v krvi je hiter, blizu jetrnemu pretoku krvi, in je bil v povprečju 0,72 l/h/kg (interval: 0,32–1,26 l/h/kg), volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa je velik, povprečno 21,2 l/kg, in kaže znake obsežne porazdelitve v tkiva. Vezava na beljakovine v plazmi je šibka (13,5 %), močna pa na krvne celice, zlasti na trombocite (78 %). Farmakokinetične lastnosti intravensko uporabljenega vinorelbina so linearne do odmerne ravni 45 mg/m².

Vinorelbin se v glavnem presnovi s CYP3A4 in glavni presnovek je 4-O-deacetilvinorelbin.

Skozi ledvice se izloči malo zdravila (< 20 % odmerka), predvsem v obliki matične spojine. Najpomembnejša pot izločanja je preko žolča, tako v obliki presnovkov kot nespremenjenega vinorelbina. Učinki zmanjšane delovanja ledvic na odstranjevanje vinorelbina niso ocenjeni, vendar zaradi majhnega ledvičnega izločanja zmanjšanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih z metastazami na jetrih se je povprečni očistek vinorelbina spremenil šele, ko je bilo prizadetih več kot 75 % jeter. Pri 6 bolnikih z rakom, ki so imeli zmerno moteno delovanje jeter (bilirubin ≤ 2-kratna ZNM in aminotransferaze ≤ 5-kratna ZNM) in so dobivali do 25 mg/m², ter pri 8 bolnikih z rakom, ki so imeli hudo moteno delovanje jeter (bilirubin > 2-kratna ZNM in/ali aminotransferaze > 5-kratna ZNM) in so

dobivali do 20 mg/m², je bil celotni povprečni očistek podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Vendar ni rečeno, da so ti podatki reprezentativni za bolnike z zmanjšano jetrno sposobnostjo za izločanje zdravila. Zato je pri bolnikih s hudo okvaro jeter priporočljiva previdnost in potrebno je natančno spremljanje hematoloških vrednosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazana je močna povezava med izpostavljenostjo krvi in zmanjšanjem števila levkocitov ali polinuklearnih levkocitov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutageni in kancerogeni potencial

V študijah na živalih je vinorelbin povzročil aneuploidijo in poliploidijo. Domnevati je mogoče, da vinorelbin učinkuje genotoksično tudi pri človeku (aneuploidija in poliploidija). Izsledki glede kancerogenega potenciala pri miših in podganah so bili negativni, a preizkusili so samo nizke odmerke.

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja

V študijah sposobnosti razmnoževanja na živalih so učinke opazili pri subterapevtskih odmerkih. Opazili so embrio- in fetotoksične učinke, npr. intrauterini zaostanek v rasti in zapozneno osifikacijo. Pri odmerkih, toksičnih za samice, so opazili teratogene učinke (fuzijo vretenc, manjkajoča rebra). Poleg tega so se pri podganah zmanjšale spermatogeneza ter izločanje prostate in semenskih veziklov, plodnost pa se ni zmanjšala.

Farmakološka varnost

Študije farmakološke varnosti na psih in opicah niso odkrile neželenih učinkov na srce in ožilje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Vinorelbin Teva ne smete redčiti z alkalnimi raztopinami (nevarnost precipitacije). Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Kot je pakirano za prodajo: 3 leta

Po odprtju

Vsebino vial je treba uporabiti takoj po prvem odprtju vial.

Rok uporabnosti po redčenju

Fizikalno-kemična in mikrobiološka stabilnost zdravila po razredčenju v priporočenih raztopinah za infundiranje (glejte poglavje 6.6) sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Kot je pakirano za prodajo

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1-ml viala: Viala iz brezbarvnega stekla (tipa I) z zamaškom iz brombutilne gume in kovinsko zaporko s polipropilensko ploščico. Viala je lahko pakirana z zaščitnim plastičnim ovojem ali je brez njega.

5-ml viala: Viala iz brezbarvnega stekla (tipa I) z zamaškom iz brombutilne gume in kovinsko zaporko s polipropilensko ploščico. Viala je lahko pakirana z zaščitnim plastičnim ovojem ali je brez njega.

Velikosti pakiranj:

1 x 1 ml viala

10 x 1 ml viala

1 x 5 ml viala

10 x 5 ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopine citotoksičnih zdravil za injiciranje mora pripravljati in aplicirati usposobljeno specialistično osebje, ki pozna uporabljena zdravila, in v pogojih, ki zagotavljajo zaščito okolja, še zlasti pa zaščito osebja, ki dela s temi zdravili. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Osebje mora imeti ustrezno opremo za delo, zlasti halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske, kape, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščitna pregrinjala za delovno območje in zbirne vrečke za odpadke.

Brizge in infuzijski kompleti morajo biti skrbno sestavljeni, da preprečimo iztekanje (priporočljiva je uporaba nastavkov Luer).

Polito ali izteklo tekočino je treba obrisati.

Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da bi preprečili izpostavljenost osebja med nosečnostjo.

Strogo je treba preprečiti vsak stik z očmi. Če pride do stika, je treba oko nemudoma obilno sprati s fiziološko raztopino. Če se pojavi draženje, je potreben pregled pri oftalmologu.

V primeru stika s kožo je treba prizadeti predel temeljito sprati z vodo.

Po koncu je treba temeljito očistiti vse izpostavljene površine ter umiti roke in obraz.

Med zdravilom Vinorelbin Teva in steklenimi vialami, PVC-vrečko, polietilensko vialo ali polipropilensko brizgo ni inkompatibilnosti.

Zdravilo Vinorelbin Teva lahko aplicirate kot počasen bolus (6–10 minut) po razredčenju v 20–50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje ali kot kratko infuzijo (20–30 minut) po razredčenju v 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje. Po uporabi morate vedno infundirati vsaj 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da izperete veno.

Zdravilo Vinorelbin Teva morate uporabljati izključno intravensko. Zelo pomembno je, da je kanila pred začetkom injiciranja natančno nameščena v veno. Če zdravilo Vinorelbin Teva med intravenskim infundiranjem infiltrira v okoliško tkivo, lahko to povzroči hudo draženje. V takšnem primeru morate

injiciranje končati, veno sprati s fiziološko raztopino in preostanek odmerka dati v drugo veno. V primeru ekstravazacije lahko tveganje za flebitis zmanjšate z intravensko uporabo glukokortikoidov.

Z izločki in izbruhano vsebino je treba ravnati previdno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01643/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 01. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 3. 2023