

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vinorelbin 10 mg/ml v obliki vinorelbinijevega tartrata

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Vinorelbin se uporablja za zdravljenje:

- nedrobnoceličnega pljučnega karcinoma (stadij 3 ali 4),
- kot monoterapija pri bolnikih z metastatskim rakom dojke (stadij 4), kadar terapija z antraciklini in taksani ni primerna ali je bila neuspešna.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Izključno intravenska uporaba po ustreznem redčenju.

Zdravilo Vinorelbin Sandoz je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima veliko izkušenj z zdravljenjem s citostatiki.

Intratekalna uporaba vinorelbina lahko povzroči smrt.

Za navodila o uporabi in ravnanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Vinorelbin Sandoz se lahko daje kot počasna bolus injekcija (5–10 minut), razredčena z 20–50 ml fiziološke raztopine ali 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml), lahko pa se ga daje s kratko infuzijo (20–30 min) razredčenega s 125 ml fiziološke raztopine ali 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml). Po dajanju je treba veno vedno sprati z najmanj 250 ml izotonične infuzijske raztopine.

*Nedrobnocelični pljučni karcinom:*

Kot monoterapija se uporablja v odmerkih 25–30 mg/m<sup>2</sup> enkrat na teden. V polikemoterapiji se pogostost aplikacije prilagodi posameznemu protokolu. Normalni odmerek je lahko 25–30 mg/m<sup>2</sup>, pogostost dajanja pa je potrebno zmanjšati, na primer, na 1. in 5. dan vsak tretji teden ali 1. in 8. dan vsak tretji teden.

*Napredovani ali metastatski rak dojke:*

Običajni odmerek je 25-30 mg/m<sup>2</sup> enkrat tedensko.

Najvišji posamezni odmerek je 35,4 mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

**Uporaba zdravila pri starejših**

Klinične izkušnje niso potrdile pomembnih razlik glede stopnje odziva med starejšimi bolniki, čeprav večje občutljivosti pri nekaterih od teh bolnikov ni mogoče izključiti. Starost ne spremeni farmakokinetike vinorelbina.

*Pediatrična populacija*

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

*Okvara jeter*

Farmakokinetika vinorelbina se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne spremeni. Kljub temu je pri bolniku s hudo okvaro jeter kot previdnostni ukrep priporočena uporaba zmanjšane odmerka 20 mg/m<sup>2</sup> in skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Okvara ledvic*

Glede na majhen obseg izločanja skozi ledvice ni farmakokinetične potrebe za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z insuficienco ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na vinorelbin ali druge vinka alkaloidne ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilcev (granulocitov) <1,5x10<sup>9</sup>/l ali huda sočasna infekcija ali infekcija v zadnjih dveh tednih.
- Število trombocitov < 100x10<sup>9</sup>/l
- Med zdravljenjem z vinorelbinom je treba prekiniti dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Kombinacija s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Posebna opozorila

Vinorelbin je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapije.

Izključno za intravensko uporabo.

Zdravljenje mora potekati ob skrbnem hematološkem spremljanju (določanje koncentracije hemoglobina in števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov pred vsakim novim dajanjem), ker je inhibicija hematopoetičnega sistema glavno tveganje med zdravljenjem z vinorelbinom.

Odmerek je treba določiti glede na hematološki status.

- Najpomembnejši neželeni učinek, povezan z odmerkom, je nevtropenija. Učinek ni kumulativen; pojavi se v 7–14 dneh po dajanju zdravila in se hitro izzveni v 5–7 dneh. Kadar je število nevtrofilcev manjše od  $1,5 \times 10^9/l$  ali je število trombocitov manjše od  $100 \times 10^9/l$ , moramo zdravljenje prekiniti do povrnitve na normalne vrednosti in bolnika spremljati.
- Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na infekcijo, je treba takoj narediti preiskave.
- O intersticijski bolezni pljuč so pogosteje poročali pri japonski populaciji. Pri tej populaciji je potrebna posebna pozornost.

#### Posebni previdnostni ukrepi

- Posebna previdnost je potrebna pri odmerjanju pri bolnikih z ishemično boleznijo srca (glejte poglavje 4.8).
- Farmakokinetika vinorelbina se pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ne spremeni. Za prilagoditev odmerjanja pri tej posebni skupini bolnikov glejte poglavje 4.2.
- Zaradi majhnega obsega izločanja skozi ledvice ni farmakokinetičnih razlogov za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Glejte poglavje 4.2.
- Zdravila Vinorelbin Sandoz ne smemo dajati sočasno z radioterapijo, kadar področje zdravljenja vključuje jetra.
- Zdravilo Vinorelbin Sandoz ne sme priti v stik z očmi, ker obstaja tveganje za hudo draženje in celo razjedo roženice, če se zdravilo daje pod pritiskom. Če pride do stika, je treba oko takoj sprati s fiziološko raztopino in obiskati oftalmologa.
- Močni zaviralci ali pospeševalci encima CYP3A4 lahko vplivajo na koncentracijo vinorelbina, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5, Medsebojna delovanja, ki so specifična za vinorelbin), njegova uporaba skupaj s fenitoinom (kot velja za vsa citotoksična zdravila) in z itrakonazolom (kot velja za vse vinka alkaloide) pa ni priporočena.
- Tega zdravila ni priporočeno kombinirati z oslabljenimi živimi cepivi, še posebej kontraindicirana pa je uporaba skupaj s cepivom proti rumeni mrzlici.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in do 3 mesece po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
- Za informacije o nosečnosti, dojenju in plodnosti glejte poglavje 4.6.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### **Medsebojna delovanja, ki so skupna vsem citotoksičnim zdravilom:**

Zaradi povečanja tveganja za pojav tromboze je pogosto potrebna uporaba antikoagulacijskega zdravljenja. Zaradi velikih razlik v zmožnosti koagulacije pri posameznih bolnikih v času bolezni in morebitnega medsebojnega delovanja peroralnih antikoagulantov in kemoterapije za zdravljenje rakavih obolenj je treba povečati pogostnost spremljanja INR (International Normalised Ratio - mednarodno umerjeno razmerje).

- Sočasna uporaba kontraindicirana:

Cepivo proti rumeni mrzlici je kontraindicirano zaradi možnega tveganja za pojav smrtne sistemske bolezni zaradi uporabe cepiva (glejte poglavje 4.3).

- Sočasna uporaba ni priporočena:

Sočasna uporaba živih oslabljenih cepiv (za cepivo proti rumeni mrzlici glejte Sočasna uporaba kontraindicirana) ni priporočena zaradi nevarnosti pojava splošne bolezni po uporabi cepiva, ki je lahko smrtna. Ta nevarnost je večja pri osebah, pri katerih je delovanje imunskega sistema že oslABLjeno zaradi njihove osnovne bolezni. Uporabite inaktivirano cepivo, če je taka bolezen prisotna (npr. poliomiелitis) (glejte poglavje 4.4).

Ob sočasni uporabi fenitoina obstaja tveganje za poslabšanje konvulzij, ki je posledica zmanjšane absorpcije fenitoina, kot tudi tveganje za zmanjšano učinkovitost citostatika zaradi povečane jetrne presnove, ki jo povzroča fenitoin. Ta kombinacija ni priporočljiva.

- Sočasna uporaba, o kateri je treba razmisliti:

Ciklosporin, Takrolimus: Čezmerna imunosupresija z nevarnostjo pojava limfoproliferacije.

#### **Medsebojna delovanja, ki so specifična za vinka alkaloida:**

- Sočasna uporaba ni priporočena:

Itrakonazol: povečana nevrotoksičnost vinka alkaloidov zaradi zmanjšanja njihovega presnavljanja v jetrih.

- Sočasna uporaba, o kateri je treba razmisliti:

Sočasna uporaba vinka alkaloidov in mitomicina C povečuje tveganje za pojav bronhospazma in dispneje, v redkih primerih pa so opazili intersticijski pnevmonitis.

Ker so vinka alkaloidi znani kot substrati za glikoprotein-P, je ob odsotnosti posebne študije potrebna previdnost, kadar se vinorelbin uporablja skupaj z močnimi modulatorji tega membranskega transporterja.

#### **Medsebojna delovanja, ki so specifična za vinorelbin:**

Dajanje vinorelbina z drugimi zdravili, ki so toksična za kostni mozeg, verjetno poveča možnost mielosupresivnih neželenih učinkov.

Glavni encim, vključen v metabolizem vinorelbina, je CYP3A4 in v kombinaciji z zdravili, ki ta encim inducirajo (kot so fenitoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, šentjanževka) ali inhibirajo (kot so itrakonazol, ketokonazol, HIV proteazni inhibitorji, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon), lahko ta iso-encim povzroči zmanjšanje ali povečanje koncentracije vinorelbina v krvi.

Kombinacija vinorelbina in cisplatina (zelo pogosta kombinacija) nima nobenih vplivov na farmakološke parametre vinorelbina v več ciklih zdravljenja. Pri uporabi kombinacije obeh zdravil pa se je granulocitopenija pojavila pogosteje kot pri uporabi zgolj vinorelbina.

Navajali so povečano pogostnost pojavljanja nevtropenije stopnje 3/4, ko so v eni klinični študiji faze I intravensko dajali vinorelbin skupaj z lapatinibom. V tej študiji je priporočeni odmerek intravenske oblike vinorelbina, danega sočasno z lapatinibom v odmerku 1000 mg na dan v 3-tedenski shemi, 1. dan in 8. dan znašal 22,5 mg/m<sup>2</sup>. Tovrstne kombinacije je treba uporabljati previdno.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi vinorelbina pri nosečnicah. V študijah toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih je vinorelbin deloval škodljivo na zarodek in povzročil smrt plodov ter deloval teratogeno (glejte poglavje 5.3). Na osnovi rezultatov študij na živalih in farmakološkega delovanja zdravila obstaja potencialno tveganje za pojav nenormalnosti pri zarodku in plodu.

To zdravilo naj se ne uporablja med nosečnostjo, razen če je pričakovana korist pri posameznici nedvomno večja od morebitnih tveganj.

Če bolnica med zdravljenjem zanosi, jo o tveganjih, povezanih z razvojem nerojenega otroka, seznanimo in jo nato skrbno spremljamo. Razmisliti je potrebno tudi o možnosti genetskega svetovanja.

##### Ženske v rodni dobi:

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem in še do 3 mesece po zaključku zdravljenja z zdravilom Vinorelbin Sandoz, če zanosijo, pa morajo o tem obvestiti zdravnika.

##### Dojenje

Ni znano, ali se vinorelbin izloča v materino mleko. Izločanja vinorelbina v mleko v študijah na živalih niso ugotavljali. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba z dojenjem prenehati pred zdravljenjem z zdravilom Vinorelbin Sandoz (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost:

Vinorelbin ima lahko genotoksične učinke, zato priporočamo moškim, ki se zdravijo z vinorelbinom, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in najmanj 3 mesece po prenehanju zdravljenja. Moške je treba napotiti po nasvet o shranitvi sperme pred zdravljenjem, ker lahko vinorelbin povzroči ireverzibilno neplodnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli, vendar pa glede na farmakodinamični profil vinorelbin ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu pa je glede na nekatere neželene učinke zdravila, pri bolniku, ki se zdravi z vinorelbinom, potrebna previdnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Spodaj so naštetí neželeni učinki in njihova pogostnost, ki so se pojavili v več kot posameznih primerih. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so zavrtje kostnega mozga z nevtropenijo, anemija, nevrološke motnje, toksični vplivi na prebavila z navzeo, bruhanjem, stomatitisom in zaprtjem, prehodno zvišanje vrednosti ugotovljenih pri preverjanju testov jetrne funkcije, alopecija in lokalni flebitis.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opažali po prihodu zdravila na trg, so bili dodani v skladu s klasifikacijo MedDRA z *Neznano pogostnostjo* pojavljanja.

Neželeni učinki so opisani z uporabo klasifikacije kriterijev toksičnosti Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) (razred 1 = G1; razred 2 = G2; razred 3 = G3; razred 4 = G4; razred 1–4 = G1–4; razred 1–2 = G1–2; razred 3–4 = G3–4).

*Infekcijske in parazitske bolezni:*

Pogosti:	Bakterijske, virusne ali glivične okužbe na različnih mestih (dihala, sečila, prebavila), ki so blage do zmerne in ob ustreznem zdravljenju običajno izzvenijo.
Občasni:	Huda sepsa z odpovedjo drugih notranjih organov Septikemija
Zelo redki:	Zapletena septikemija, ki je včasih smrtna
Neznana pogostnost:	Nevtropenična sepsa, nevtropenična infekcija (G3-4)

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

Zelo pogosti:	Zavrtje kostnega mozga, ki ima za posledico predvsem nevtropenijo (G3: 24,3 %; G4: 27,8 %), ki izzveni v 5 do 7 dneh in se v časovnem obdobju ne sešteva. Anemija (G3-4: 7,4 %)
Pogosti:	Trombocitopenija (G3-4: 2,5 %), ki pa je redko huda
Neznana pogostnost:	febrilna nevtropenija, pancitopenija, levkopenija (G1-4)

*Bolezni imunskega sistema:*

Pogosti:	Alergijske reakcije (kožne reakcije, respiratorne reakcije).
Neznana pogostnost:	Sistemske alergijske reakcije kot so anafilaksija, anafilaktični šok ali reakcija anafilaktoidne vrste

*Bolezni endokrinega sistema:*

Zelo redki:	Neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona (SIADH)
-------------	---

*Presnovne in prehranske motnje:*

Redki:	Huda hiponatriemija
Neznana pogostnost:	Anoreksija

*Bolezni živčevja:*

Zelo pogosti:	Nevrološke motnje (G 3-4: 2,7 %), vključno z izgubo refleksa globoke tetive. Šibkost spodnjih okončin po dolgotrajnem zdravljenju.
---------------	--

Občasni:	Hude parestezije s senzoričnimi in motoričnimi simptomi (G3-4: < 3 %). Ti učinki so na splošno reverzibilni, ko se z zdravljenjem preneha.
Redki:	Učinki na avtonomni živčni sistem, ki imajo za posledico parezo črevesja in zaprtje. To redko napreduje v paralitični ileus (< 3 %). (glejte tudi "Bolezni prebavil")
Zelo redki:	Guillain-Barréjev sindrom
Neznana pogostnost:	Glavobol, omotica, ataksija, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
<i>Srčne bolezni:</i>	
Redki:	Ishemična bolezen srca kot je angina pektoris, spremembe elektrokardiograma, miokardni infarkt, včasih smrten
Zelo redki:	Tahikardija, palpitacije in motnje srčnega ritma
Neznana pogostnost:	Odpoved srca
<i>Žilne bolezni:</i>	
Občasni:	Hipotenzija, hipertenzija, rdečica in hladne okončine
Redki:	Zelo izrazita hipotenzija, kolaps.
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	
Občasni:	Dispneja, bronhospazem (kot med zdravljenjem z drugimi vinka alkaloidi)
Redki:	Intersticijska bolezen pljuč, včasih s smrtnim izidom
Neznana pogostnost:	Kašelj (G1-2), pljučna embolija
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Zelo pogosti:	Zaprtje (G 3-4: 2,7 %) (redko napreduje v paralitični ileus), kadar se vinorelbin uporablja kot samostojno zdravilo in (G3-4: 4,1 %) pri sočasni uporabi vinorelbina in drugih kemoterapevtskih zdravil. Navzea, bruhanje (G 1-2: 30,4 % in G 3-4: 2,2%). Antiemetično zdravljenje lahko zmanjša te neželene učinke. Stomatitis (G1-4: 15 % pri samostojno uporabljenem vinorelbinu), ezofagitis.
Pogosti:	Driska (običajno blaga do zmerna).
Redki:	Pankreatitis, paralitični ileus (glejte tudi "Bolezni živčevja") z zdravljenjem se lahko nadaljuje, ko se ugotovi, da prebavila delujejo normalno.
Neznana pogostnost:	Abdominalna bolečina, gastrointestinalne krvavitve
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
Zelo pogosti:	Poročali so o nenormalnih vrednostih jetrnih testov (zvišane vrednosti skupnega bilirubina, alkalne fosfataze, aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze) (G 1-2) brez kliničnih simptomov (bilirubin, alkalna fosfataza, ASAT pri 27,6 % in ALT pri 29,3 %)
Neznana pogostnost:	Okvarjeno delovanje jeter

*Bolezni kože in podkožja:*

Zelo pogosti: Alopecija, po navadi v blagi obliki (G3-4: 4,1 % pri uporabi vinorelbina kot samostojnega kemoterapevtskega zdravila)  
Redki: Kožne reakcije (generalizirane kožne reakcije) kot so izpuščaji, pruritus, koprivnica  
Neznana pogostnost: Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, hiperpigmentacija kože (serpentinska supravenozna hiperpigmentacija)

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*

Pogosti: Mialgija, artralgijska (vključno z bolečinami v čeljustih)

*Bolezni sečil:*

Pogosti: Povečana raven kreatinina

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

Zelo pogosti: Reakcije na mestu injiciranja kot so eritem na mestu injiciranja, pekoča bolečina na mestu injiciranja, spremenjena barva mesta injiciranja, flebitis na mestu injiciranja (G 3-4: 3,7 %) pri uporabi vinorelbina kot samostojnega kemoterapevtskega zdravila  
Pogosti: Utrujenost, zvišana telesna temperatura, bolečine na različnih mestih, vključno z bolečino v prsih in bolečino na mestu tumorja, astenija.  
Redki: Nekroza na mestu injiciranja. Pravilna namestitvev intravenske kanile ali katetra in izpiranje vene lahko te učinke omeji.  
Neznana pogostnost: Mrzlica (G1-2)

**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 vinorelbina lahko povzroči hipoplazijo kostnega mozga, ki je včasih povezana z okužbo, vročino in paralitičnim ileusom.

Zdravljenje

Po presoji zdravnika je treba uvesti splošne podporne ukrepe, skupaj s transfuzijo krvi, rastnimi faktorji in širokospektralnim antibiotičnim zdravljenjem.



## Protistrup

Za preveliko odmerjanje vinorelbina ni znanega protistrupa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), Alkaloidi rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) in analogi, oznaka ATC: L01CA04.

Vinorelbin je cistostatik iz skupine vinka alkaloidov.

Vinorelbin zavira polimerizacijo tubulina z vezavo na mitotične mikrotubule; aksonalni mikrotubuli so prizadeti samo pri velikih koncentracijah. Učinek vinorelbina na zvijanje tubulina je manjši kot pri vinkristinu. Vinorelbin zavira mitozo v fazi G2-M in povzroči celično smrt v interfazi ali pri naslednji mitozii.

Varnost in učinkovitost vinorelbina pri pediatričnih bolnikih nista bili ugotovljeni. Klinični podatki iz enokračnih študij faze II intravenske uporabe vinorelbina pri 33 in 46 pediatričnih bolnikih s ponavljajočimi solidnimi tumorji, vključno z rabdiosarkomi, drugimi sarkomi mehkih tkiv, Ewing sarkomi, liposarkomi, sinovialnimi sarkomi, fibrosarkomi, rakom centralnega živčnega sistema, osteosarkomi, nevroblastomi. Pri tem so uporabili odmerke od 30 do 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 in D8 vsake 3 tedne ali pa enkrat tedensko za 6 tednov na vsakih 8 tednov. Niso zabeležili pomembnega kliničnega učinka. Profil toksičnosti je bil podoben tistemu, o katerem so poročali pri odraslih bolnikih. (glejte poglavje 4.2).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po intravenskem dajanju je za graf odvisnosti krvne koncentracije od časa značilna trofazna eliminacijska krivulja. Razpolovni čas je približno 40 ur. Očistek v krvi je visok, blizu jetrnemu krvnemu pretoku in je bil v povprečju 0,72 l/h/kg (interval: 0,32–1,26 l/h/kg). Volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja je bil velik v povprečju 21,2 l/kg, kar je znak velike porazdelitve po tkivih.

Vinorelbin se zmerno veže na plazemske proteine (13,5 %), močno pa na krvne celice, zlasti trombocite (78 %).

Vinorelbin ima po intravenskem dajanju linearno farmakokinetiko pri odmerjanju do 45 mg/m<sup>2</sup>.

Vinorelbin se v glavnem presnavlja z encimom CYP3A4. Glavni presnovek je 4-O-deacetilvinorelbin.

Izločanje skozi ledvice predstavlja samo majhen del (< 20 % odmerka) in to pretežno osnovne spojine.

Izločanje z žolčem je najpomembnejša pot izločanja vinorelbina, v obliki metabolitov ali kot nemetaboliziran vinorelbin.

Učinek zmanjšane ledvične funkcije na razporeditev vinorelbina ni bil preučevan, vendar zaradi nizkega izločanja skozi ledvice ni potrebno zmanjšanje odmerka.

Pri bolnikih z jetrnimi metastazami so se pojavile spremembe očistka vinorelbina, ko je bilo prizadetih najmanj 75 % jeter. Pri 6 bolnikih z rakom z zmerno okvaro jeter (bilirubin  $\leq 2 \times$  ULN in aminotransferaze  $\leq 5 \times$  ULN), ki so bili zdravljeni z največ 25 mg/m<sup>2</sup> in 8 bolnikih s

hudo okvaro jeter (bilirubin  $> 2 \times \text{ULN}$  in/ali aminotransferaze  $> 5 \times \text{ULN}$ ), ki so bili zdravljeni z največ  $20 \text{ mg/m}^2$ , je bil povprečen očistek podoben kot pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo. Ti podatki pa mogoče niso reprezentativni za bolnike z zmanjšano funkcijo jeter za izločanje zdravil, zato je potrebna previdnost pri bolnikih s hudo okvaro jeter in je nujno nadzorovati hematološke parametre (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Možen učinek zmanjšane metabolne aktivnosti ni bil ugotovljen, zato ni mogoče priporočiti nobenega odmerka.

Opazili so močno povezavo med izpostavitvijo krvi in zmanjšanjem števila levkocitov ali polinuklearnih levkocitov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### **Mutageni in kancerogeni potencial**

Pri živalih je vinorelbin povzročil aneuploidnost in poliploidnost. Lahko sklepamo, da ima vinorelbin genotoksične učinke tudi pri ljudeh (aneuploidnost in poliploidnost). Rezultati za karcinogeni potencial pri miših in podganah so bili negativni, vendar so testirali le nizke odmerke.

#### **Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja**

V študijah na živalih so preučevali učinke pri odmerkih, nižjih od terapevtskih. Opazili so embrio- in fetotoksičnost, kot je zaostala rast v maternici in zakasnela okostenitev. Pri odmerkih, toksičnih za mater, so opazili teratogenost (zlitje vretenc, manjkajoča vretenca). Opazili so tudi zmanjšanje spermatogeneze, izločkov prostate in semenskih vrečk, vendar plodnost pri podganah ni bila zmanjšana.

#### **Farmakološka varnost**

Študije farmakološke varnosti, ki so jih izvedli na psih in opicah, niso pokazale nobenih neželenih učinkov na kardiovaskularni sistem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Vinorelbin Sandoz ne smete redčiti z alkalnimi raztopinami (zaradi nevarnosti precipitacije).

Zdravila Vinorelbin Sandoz ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Neodprta ovojnina:*

3 leta

*Odprta ovojnina:*

Zdravilo morate uporabiti takoj po odprtju in vso preostalo neuporabljeno raztopino zavreči.

*Rok uporabe pripravljene zdravila:*

Po redčenju v 0,9 % raztopini natrijevega klorida ali 5 % raztopini glukoze je bila dokazana kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri koncentracijah 0,5 mg/ml in 3,0 mg/ml za 28 dni pri 2 °C do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas do uporabe ne bi smel biti daljši od 24 ur pri temperaturi shranjevanja med 2 °C in 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

Za pogoje shranjevanje po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Viala iz brezbarvnega stekla (tip I) z gumijastim zamaškom s fluoropolimerično podlogo. Viale so zaprte z aluminijasto zaporko.

Viale z 1 ml (10 mg vinorelbina) in 5 ml (50 mg vinorelbina).

Pakiranja:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pripravo in dajanje zdravila Vinorelbin Sandoz mora opraviti izkušen zdravstveni delavec. Uporabiti je treba varnostno opremo, rokavice, obrazno masko in predpasnik za enkratno uporabo.

Vso polito tekočino je treba pobrisati.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi. Če pride do stika, je treba oči takoj temeljito sprati s fiziološko raztopino in se posvetovati z oftalmologom.

Ko zaključite z dajanjem, je treba vse površine, izpostavljene zdravilu, temeljito obrisati in si umiti obraz in roke.

Zdravilo Vinorelbin Sandoz je kompatibilno s steklenimi vialami, PVC seti ali infuzijskimi seti s PVC cevko.

Zdravilo Vinorelbin Sandoz se lahko aplicira kot počasen bolus (5–10 minut) po razredčenju v 20–50 ml fiziološke raztopine ali 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml) ali kot kratka infuzija (20–30 minut) po redčenju v 125 ml fiziološke raztopine ali 5 % raztopine glukoze (50 mg/ml). Po aplikaciji je veno vedno treba sprati z najmanj 250 ml izotonične raztopine.

Zdravilo Vinorelbin Sandoz je treba vedno dajati izključno intravensko. Zelo pomembno je pred aplikacijo zagotoviti, da je kanila primerno nameščena v veno. Če zdravilo Vinorelbin

Sandoz med intravensko aplikacijo prodira v okoliško tkivo, lahko pride do draženja. V takem primeru je treba dajanje injekcije ustaviti, veno spirati s fiziološko raztopino in preostalo zdravilo aplicirati v drugo veno. Če pride do ekstravazacije, se lahko preventivno intravensko aplicira glukokortikoide, da se zmanjša verjetnost za flebitis.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/06/01644/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. 10. 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 2. 2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 3. 2023