

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **1. IME ZDRAVILA**

Vinorelbin Accord 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml raztopine vsebuje 10 mg vinorelbina (v obliki vinorelbinijevega tartrata).

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

Ena 5-ml viala vsebuje skupno 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 brez vidnih delcev.

Vrednost pH v razponu približno od 3,0 do 4,0 in osmolalnost v razponu približno od 30 do 40 mOsm/kg.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Vinorelbin je indiciran pri odraslih:

- kot monoterapija pri bolnicah z metastatskim rakom dojke (4. stadij), pri katerih kemoterapija z antraciklini in taksani ni bila uspešna oz. ni primerna.
- za zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (3. ali 4. faze).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Vinorelbin se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami s področja kemoterapije.

#### **Odmerjanje**

##### Nedrobnocelični pljučni rak.

Običajni odmerek za monoterapijo je 25–30 mg/m<sup>2</sup> enkrat na teden. Pri polikemoterapiji se običajno uporablja običajni odmerek (25–30 mg/m<sup>2</sup>), 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.

##### Metastatski rak dojke

Običajni odmerek je 25–30 mg/m<sup>2</sup> enkrat na teden.

Največji odmerek pri enem dajanju, ki ga bolnik še prenaša: 35,4 mg/m<sup>2</sup> telesne površine.

Največji skupni odmerek pri enem dajanju, ki ga bolnik še prenaša: 60 mg.

##### 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 (glejte poglavje 5.2).

#### Prilagoditev odmerka:

Presnova in očistek vinorelbina večinoma potekata v jetrih: samo 18,5 % se ga izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Na voljo ni nobene prospektivne študije, ki bi ugotovila povezavo med spremenjeno presnovo učinkovine in farmakodinamičnimi učinki, s katero bi vzpostavili smernice za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

#### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni bilo opaziti sprememb v farmakokinetiki vinorelbina. Kljub temu se pri bolnikih s hudo okvaro jeter kot previdnostni ukrep priporoča zmanjšanje odmerka na 20 mg/m<sup>2</sup> in skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetičnih razlogov za zmanjšanje odmerka vinorelbina pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic ni.

#### **Pediatrična populacija**

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

#### Način uporabe

**Samo za intravensko uporabo.** Izključno v obliki intravenskega injiciranja po infuzijski cevki, po ustreznem redčenju.

Intratekalna pot uporabe je kontraindicirana.

**Za navodila za redčenje zdravila pred dajanjem in drugim ravnanjem glejte poglavje 6.6.**

Zdravilo Vinorelbin Accord se lahko daje kot počasen bolus (6 do 10 minut) po redčenju v 20–50 ml fiziološke raztopine ali 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze ali kot kratko infuzijo (20–30 minut) po redčenju v 125 ml fiziološke raztopine ali 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze .

- Po uporabi morate vedno infundirati najmanj 250 ml fiziološke raztopine, da izperete veno.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Intratekalna uporaba je kontraindicirana.
- Preobčutljivost na učinkovino ali druge alkaloidne rožnatega zimzelena ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Število nevtrofilnih granulocitov < 1.500/mm<sup>3</sup> ali resna, trenutna ali nedavna okužba (v zadnjih dveh tednih).
- Število trombocitov manj kot 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite 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**

##### Posebna opozorila

Vinorelbin se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami s področja kemoterapije.

Vinorelbin se sme dajati izključno intravensko.

Ker je glavno tveganje, povezano z aplikacijo vinorelbina, zaviranje hematopoetskega sistema, je treba med zdravljenjem uvesti skrbno spremljanje hematoloških parametrov (na prvi dan vsake (ponovne) uporabe zdravila Vinorelbin Accord je treba določiti raven hemoglobina ter število levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov).

Glavni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, je nevtropenija. Učinek ni kumulativen; najnižje število nevtrofilcev se pojavi med 7. in 14. dnevom po uporabi in je hitro reverzibilno v 5 do 7 dneh. Če je število nevtrofilcev pod  $1.500/\text{mm}^3$  in/ali število trombocitov pod  $100.000/\text{mm}^3$ , je treba zdravljenje odložiti, dokler se vrednosti ne povrnejo na normalne.

Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi okužbe, je treba stanje takoj raziskati.

#### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo

Posebna pozornost je potrebna pri predpisovanju tega zdravila bolnikom z ishemično boleznijo srca v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni bilo opaziti sprememb v farmakokinetiki vinorelbina. Za prilagajanje odmerka pri tej specifični skupini bolnikov glejte poglavje 4.2.

Ker je ledvični očistek majhen, ni farmakokinetične podlage za zmanjšanje odmerka zdravila Vinorelbin Accord pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Glejte poglavje 4.2.

Zdravila Vinorelbin Accord se ne sme dajati sočasno z radioterapijo, kadar polje zdravljenja zajema jetra.

To zdravilo je izrecno kontraindicirano pri cepljenju s cepivom proti rumeni mrzlici. Sočasna uporaba drugih oslabiljenih živih cepiv ni priporočljiva.

Pri dajanju zdravila Vinorelbin Accord z močnimi induktorji CYP3A4 je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5, Specifične interakcije vinorelbina). Sočasna uporaba fenitoina (in vseh drugih citotoksičnih zdravil) in itrakonazola (in vseh drugih alkaloidov rožnatega zimzelena) ni priporočljiva.

Stiku z očmi se je treba strogo izogibati: Če se zdravilo brizgne pod pritiskom, obstaja tveganje za hudo draženje in celo razjedo na roženici. V primeru stika oko takoj izperite z raztopino 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) in se posvetujte z oftalmologom.

Da zmanjšate tveganje za bronhospazem, še posebej pri sočasni uporabi z mitomicinom C, razmislite o uvedbi ustreznih previdnostnih ukrepov. Bolnikom, ki prejemajo ambulantno zdravljenje, je treba naročiti, da se v primeru oteženega dihanja obrnejo na zdravnika.

O intersticijski pljučni bolezni so pogosteje poročali pri japonski populaciji. Zato je pri tej specifični populaciji potrebna posebna pozornost.

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

### **Pogoste interakcije s citotoksičnimi zdravili:**

Zaradi povečanega tveganja za tromboze pri rakavih obolenjih se pogosto uporablja antikoagulantna terapija. Ker so med potekom bolezni pri različnih posameznikih opazili visoko variabilnost koagulacije in ker obstaja možnost za medsebojno delovanje med peroralnimi antikoagulantni in kemoterapijo z antineoplastiki, je treba pri bolnikih, ki prejemajo peroralne antikoagulate, povečati pogostost spremljanja vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (International Normalised Ratio, INR).

- Kontraindicirana sočasna uporaba:

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje za smrtno nevarno sistemsko bolezen (glejte poglavje 4.5).

- Sočasne uporabe, ki niso priporočene:

Oslabljeni cepiva (za cepivo proti rumeni mrzlici glejte kontraindicirano sočasno uporabo): tveganje za smrtno nevarno sistemsko bolezen. Tveganje je večje pri bolnikih, ki imajo zaradi osnovne bolezni že oslabiljeno delovanje imunskega sistema. Kadar je mogoče, se priporoča uporaba inaktiviranih cepiv (poliomielitis). Glejte poglavje 4.4.

Fenitoin: tveganje za poslabšanje epileptičnih napadov zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina iz gastrointestinalnega trakta, ki jo povzroči citotoksično zdravilo, tveganje za povečano toksičnost ali izgubo učinkovitosti citotoksičnega zdravila zaradi povečane jetrne presnove, ki jo povzroči fenitoin.

- Sočasne uporabe, o katerih je treba premisliti:

Ciklosporin, takrolimus: prekomerna imunosupresija s tveganjem za pojav limfoproliferacije.

Specifične interakcije alkaloidov rožnatega zimzelena:

- Sočasne uporabe, ki niso priporočene:

Itrakonazol: povečanje nevtoksičnosti alkaloidov rožnatega zimzelena zaradi zmanjšanja njihove jetrne presnove.

- Sočasne uporabe, o katerih je treba premisliti:

Mitomycin C: povečano tveganje za bronhospazem in oteženo dihanje. V redkih primerih so poročali o intersticijski pljučni bolezni.

Ker so alkaloidi rožnatega zimzelena znani substrati P-glikoproteina in ker posebne študije niso bile izvedene, je potrebna previdnost, kadar se zdravilo Vinorelbin Accord kombinira z močnimi modulatorji tega membranskega transporterja. Sočasna uporaba z zaviralci (npr. ritonavirjem, klaritromicinom, ciklosporinom, verapamilom, kvinidinom) ali induktorji (npr. glejte seznam induktorjev CYP3A4) te transportne beljakovine lahko vpliva na koncentracijo vinorelbina.

#### **Specifične interakcije vinorelbina:**

Kombinacija zdravila Vinorelbin Accord in drugih zdravil z znano toksičnostjo za kostni mozeg lahko poslabša neželene učinke mielosupresivov.

Ker pri presnovi zdravila Vinorelbin Accord sodeluje predvsem CYP 3A4, lahko kombinacija z močnimi zaviralci tega izoencima (kot so na primer ketokonazol, itrakonazol, zaviralci proteaze HIV, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon) poveča serumske koncentracije vinorelbina, kombinacija z močnimi induktorji tega izoencima (kot so na primer, rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, šentjanževka) pa lahko zmanjša serumske koncentracije vinorelbina.

Kombinacija zdravila Vinorelbin Accord in cisplatina ni pokazala nobenega medsebojnega delovanja med farmakokinetičnimi parametri med različnimi zdravljenji. Ne glede na to se je granulocitopenija, povezana z dajanjem zdravila Vinorelbin Accord v kombinaciji s cisplatinom, pojavila pogosteje kot pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord v monoterapiji.

V eni klinični študiji I. faze so zabeležili povečano incidenco nevtropenije stopnje 3/4 pri dajanju intravenskega vinorelbina v kombinaciji z lapatinibom. V tej študiji je bil priporočeni odmerek intravenskega vinorelbina v 3-tedenskem načrtu na 1. in 8. dan 22,5 mg/m<sup>2</sup>, kadar so ga dajali v kombinaciji z dnevним odmerkom lapatiniba 1000 mg. Pri dajanju te vrste kombinacije je potrebna previdnost.

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

### Nosečnost

Podatkov o uporabi vinorelbina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale embriotoksičnost in teratogenost (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in farmakološkega delovanja zdravila se sumi, da zdravilo povzroča hude poškodbe plodu, če se uporablja med nosečnostjo.

Vinorelbin je kontraindiciran v nosečnosti (glejte poglavje 4.3). Med zdravljenjem z vinorelbinom ženske ne smejo zanositi.

V primeru vitalnih znakov zarodka je treba med zdravljenjem nosečnice opraviti zdravniško posvetovanje glede tveganja neželenih učinkov za otroka.

Če bolnica med zdravljenjem zanosi, je treba razmisliti o možnosti genetskega svetovanja.

### Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in tri mesece po njem.

## Dojenje

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

## Plodnost

Vinorelbin ima lahko genotoksične učinke. Moškim, ki se zdravijo z vinorelbinom, zato svetujemo, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in do 6 mesecev (najmanj 3 mesece) po koncu zdravljenja. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije med zdravljenjem in do 3 mesece po njem. Pred zdravljenjem se je treba posvetovati o shranitvi semena, ker lahko zdravljenje z vinorelbinom povzroči nepopravljivo neplodnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso preučevali, na podlagi farmakodinamičnega profila vinorelbina pa je mogoče sklepati, da ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu morajo bolniki, ki prejemajo zdravljenje z vinorelbinom, uvesti previdnostne ukrepe ob upoštevanju nekaterih neželenih učinkov zdravila.

## **4.8 Neželeni učinki**

V nadaljevanju so po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pogosteje kot le v posameznih primerih. Opredelitev pogostnosti je sledeča: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov); v skladu z navajanjem pogostnosti in razvrstitvijo v organske sisteme po MedDRA.

Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, so: supresija kostnega mozga z nevtropenijo, anemija, nevrološke motnje, gastrointestinalna toksičnost, ki jo spremljajo navzea, bruhanje, stomatitis in zaprtje, prehodno zvišanje vrednosti parametrov s katerimi se ugotavlja jetrna funkcija, alopecija in lokalni flebitis.

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, so naštetih v skladu z razvrstitvijo po MedDRA in pogostnostjo pojavljanja »*neznan*« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Podrobne informacije o neželenih učinkih:

Reakcije so bile opisane na podlagi klasifikacije Svetovne zdravstvene organizacije (WHO): (stopnja 1 = S1; stopnja 2 = S2; stopnja 3 = S3; stopnja 4 = S4; stopnja 1–4 = S1–4; stopnja 1–2 = S1–2; stopnja 3–4 = S3–4).

Infekcijske in parazitske bolezni:

*Pogosti*: blage do zmerne bakterijske, virusne ali glivične okužbe na različnih mestih (dihala, urinarni in gastrointestinalni trakt, itd.), ki v primeru ustreznega zdravljenja običajno izzvenijo.

*Občasni*: huda sepsa, ki jo spremlja odpoved drugega notranjega organa; septikemija.

*Zelo redki*: zapletena septikemija, včasih s smrtnim izidom.

*Neznana*: nevtropenična sepsa, nevtropenična okužba S3-4.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

*Zelo pogosti*: supresija kostnega mozga, katere posledica je v glavnem nevtropenija (S3: 24,3 % ; S4: 27,8 %), ki izzveni v 5 do 7 dneh in ni kumulativna; anemija (S3–4: 7,4 %)

*Pogosti*: trombocitopenija (S3–4: 2,5 %), redko v resni obliki.

*Neznana*: febrilna nevtropenija, pancitopenija, levkopenija S1-4.

Bolezni imunskega sistema:

*Neznana*: sistemske alergijske reakcije, kot so anafilaksa, anafilaktični šok ali anafilaktoidne reakcije.

Bolezni endokrinega sistema:

*Neznana*: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*Syndrom of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* - SIADH).

Presnovne in prehranske motnje:

*Redki*: huda hiponatriemija.

*Neznana*: anoreksija.

Bolezni živčevja:

*Zelo pogosti*: nevrološke motnje (S3–4: 2,7 %), vključno z izgubo globokih kitnih refleksov; po podaljšanem kemoterapiji so poročali o oslabelosti spodnjih okončin.

*Občasni*: huda parestezija s senzoričnimi in motoričnimi simptomi. Ti učinki so običajno reverzibilne narave.

*Neznana*: glavobol, omotica, ataksija, simptom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Srčne bolezni:

*Redki*: ishemična bolezen srca (angina pectoris, miokardni infarkt, včasih s smrtnim izidom).

*Zelo redki*: tahikardija, palpitacije in motnje srčnega ritma.

*Neznana*: odpoved srca.

Žilne bolezni:

*Občasni*: arterijska hipotenzija, arterijska hipertenzija, zardevanje in mrzle dlani in stopala.

*Redki*: huda hipotenzija, kolaps.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

*Občasni*: pri zdravljenju z zdravilom Vinorelbin Accord se lahko tako kot tudi pri drugih alkaloidih rožnatega zimzelena pojavita oteženo dihanje in bronhospazma.

*Redki*: poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni, včasih s smrtnim izidom.

*Neznana*: kašelj S1-2, sindrom akutne dihalne stiske, včasih s smrtnim izidom, pljučna embolija

Bolezni prebavil:

*Zelo pogosti*: stomatitis (S1–4: 15 % pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord v monoterapiji); navzea in bruhanje (S3–4: 2,2 %); ta pojav lahko zmanjša zdravljenje z antiemetičnimi zdravili; glavni simptom je zaprtje (S3–4: 2,7 %), ki pa se redko razvije v paralitični ileus, ne glede na to, ali se zdravilo Vinorelbin Accord uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi zdravili (S3–4: 4,1 %).

*Pogosti*: driska, ki je običajno blaga do zmerna.

*Redki*: paralitični ileus (z zdravljenjem se lahko ponovno prične šele po tem, ko je vzpostavljena normalna peristaltika prebavil); poročali so o vnetju trebušne slinavke.

*Neznana*: krvavitev iz prebavil, huda driska, bolečine v trebuhu

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

*Zelo pogosti*: prehodno zvišanje vrednosti parametrov s katerimi se ugotavlja jetrna funkcija (S1–2), brez kliničnih simptomov (AST 27,6 % in ALT 29,3 %).

*Neznana*: bolezni jeter

Bolezni kože in podkožja:

*Zelo pogosti*: alopecija, običajno blaga (S3–4: 4,1 % pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord kot samostojnega kemoterapevtskega zdravila).

*Redki*: pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord so poročali o generaliziranih kožnih reakcijah.

*Neznana*: sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije, hiperpigmentacija kože (vijugasta supravenska hiperpigmentacija).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

*Pogosti:* artralgiya, vključno z bolečino v čeljusti in mialgija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

*Zelo pogosti:* reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom, pekočim občutkom, spremembo barve vene in lokalnim flebitisom (S3-4: 3,7 % pri uporabi zdravila Vinorelbin Accord kot samostojnega kemoterapevtskega zdravila).

*Pogosti:* pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z zdravilom Vinorelbin Accord, so poročali o asteniji, utrujenosti, povišani telesni temperaturi, bolečini na različnih mestih, vključno z bolečino v prsih in na mestu tumorja.

*Redki:* poročali so o lokalni nekrozi. Te neželene učinke lahko omejita pravilno nameščena intravenska brizga ali kateter ter bolusno injiciranje, ki mu sledi spiranje vene.

*Neznana:* mrzlica S1-2

Preiskave

*Neznana:* izguba telesne mase.

#### 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 nacionalni center za poročanje,

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](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi

Preveliko odmerjanje zdravila Vinorelbin Accord lahko povzroči hipoplazijo kostnega mozga, ki jo včasih spremljajo okužba, povišana telesna temperatura in paralitični ileus.

Postopki za nujne primere

Po presoji zdravnika je treba uvesti splošne podpirne ukrepe skupaj s transfuzijo krvi in zdravljenjem z antibiotiki širokega spektra.

Antidot

Znanega antidota za zdravilo Vinorelbin Accord ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

**Farmakoterapevtska skupina:** Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze). Alkaloidi rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) in analogi.

Oznaka ATC: L01CA04

Vinorelbin je antineoplastična zdravilna učinkovina iz družine alkaloidov rožnatega zimzelena, pri katerem se je v nasprotju z vsemi drugimi alkaloidi rožnatega zimzelena katarantinski del vinorelbina strukturno spremenil. Na molekularni ravni vinorelbin vpliva na dinamično ravnovesje tubulina v mikrotubularnem celičnem sistemu.

Vinorelbin zavira polimerizacijo tubulina in se veže predvsem na mitotične mikrotubule. Aksonalne mikrotubule prizadene samo pri velikih koncentracijah. Spiralizacijo tubulina inducira v manjši meri kot vinkristin. Vinorelbin zavira mitozo v fazi G2-M in povzroči celično smrt v interfazi ali pri naslednji mitози.

Varnost in učinkovitost vinorelbina pri pediatričnih bolnikih nista bili ugotovljeni. Dve klinični preskušnji faze II. sta preučili uporabo intravenskega vinorelbina pri 33 in 46 pediatričnih bolnikih s ponovitvijo čvrstih tumorjev, med njimi rabdomiosarkoma, drugih sarkomov mehkih tkiv, Ewingovega sarkoma, liposarkoma, sinovijskega sarkoma, fibrosarkoma, raka osrednjega živčevja, osteosarkoma in nevroblastoma. Zdravilo so uporabljali v odmerkih od 30 do 33,75 mg/m<sup>2</sup> 1. in 8. dan na 3 tedne ali enkrat na teden 6 tednov vsakih 8 tednov. Klinični podatki teh dveh preskušanj niso pokazali pomembnega kliničnega delovanja. Značilnosti v zvezi s toksičnostjo so bile podobne kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre vinorelbina so ocenili v krvi.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je velik, v povprečju 21,2 l/kg (razpon 7,5–39,7 l/kg), kar je znak obsežne porazdelitve v tkiva.

Vezava na beljakovine v plazmi je majhna (13,5 %), velika pa na krvne celice. 78 % celotnega, v krvi vezanega vinorelbina, se je vezalo s trombociti, 4,8 % pa z limfociti.

Kot so ocenili na podlagi kirurških biopsij pljuč, se pomemben del vinorelbina privzame v pljučih, s koncentracijami tudi za 300-krat večjimi kot v plazmi. V osrednjem živčevju vinorelbina niso zaznali.

### Biotransformacija

Vinorelbin se presnavlja preko izo-oblike CYP3A4 citokroma P450. Samo 4-O-diacetilvinorelbin najverjetneje nastane s pomočjo karboksilesteraz. 4-O-diacetilvinorelbin je edini aktivni in tudi glavni presnovek, ki ga je mogoče opaziti v krvi.

Zasledili niso niti sulfatnih niti glukuronidnih konkujatov.

### Izločanje

Povprečni končni razpolovni čas vinorelbina je približno 40 ur. Očistek v krvi je velik, blizu jetrnemu krvnemu pretoku, in je v povprečju 0,72 l/h·kg (razpon: 0,32–1,26 l/h·kg).

Ledvični očistek je majhen (< 20 % intravensko danega odmerka) in se v glavnem sestoji iz izhodne spojine.

Glavna pot izločanja tako presnovkov kot nespremenjenega vinorelbina, ki je tudi glavna spojina, ki jo zasledimo, poteka z žolčem.

Posebne skupine bolnikov

### Okvara ledvic ali jeter

Učinkov poslabšanega delovanja ledvic na razpoložljivost vinorelbina niso preučili, vendar zaradi majhnega izločanja skozi ledvice, v primeru poslabšanega delovanja ledvic, zmanjšanje odmerka ni potrebno.



V prvi študiji so poročali o učinkih okvare jeter na farmakokinetiko vinorelbina. V študiji, ki je zajela bolnike z metastazami v jetrih zaradi raka dojke, so zaključili, da je prišlo do spremembe v povprečnem očistku vinorelbina samo v primerih, ko je bilo prizadetih več kot 75 % jeter.

Nadalje so pri bolnikih z rakom z okvaro jeter izvedli študijo I. faze, v kateri so ugotavljali, kako prilagoditev odmerka vpliva na farmakokinetiko vinorelbina: 6 bolnikov z zmerno okvaro delovanja jeter (vrednosti bilirubina  $< 2 \times \text{ZNM}$  in vrednosti transaminaz  $< 5 \times \text{ZNM}$ ) so zdravili z največ 25 mg/m<sup>2</sup>, 8 bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter (vrednosti bilirubina  $> 2 \times \text{ZNM}$  in/ali vrednosti transaminaz  $> 5 \times \text{ZNM}$ ) pa z največ 20 mg/m<sup>2</sup>. Povprečen celoten očistek pri teh dveh podskupinah bolnikov je bil podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Tako je mogoče sklepati, da zmerna ali huda okvara jeter ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina.

Kljub temu se pri bolnikih s hudo okvaro jeter kot previdnostni ukrep priporoča zmanjšanje odmerka na 20 mg/m<sup>2</sup> in skrbno spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

**Starejši bolniki:** Študija vinorelbinom pri starejših bolnikih ( $\geq 70$  let) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) je pokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina. Ker pa so starejši bolniki bolj občutljivi, se priporoča previdnost pri povečevanju odmerka zdravila Vinorelbin Accord (glejte poglavje 4.2).

### **Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje**

Opazili so močno povezavo med izpostavljenostjo krvi vinorelbinu in zmanjšanjem števila levkocitov ali polimorfonuklearnih levkocitov.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Omejujoča toksičnost pri živalih je supresija kostnega mozga. V študijah na živalih je vinorelbin povzročil aneuploidijo in poliploidijo.

Na podlagi tega lahko sklepamo, da ima vinorelbin lahko genotoksične učinke tudi pri ljudeh (aneuploidija in poliploidija).

Rezultati študij karcenogenega potenciala pri miših in podganah so bili negativni, vendar so testirali le nizke odmerke.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so preučevali učinke pri odmerkih, nižjih od terapevtskih. Opazili so škodljive učinke na zarodek in plod, kot so zaostala rast v maternici in zakasnela zakostenitev. Pri odmerkih, toksičnih za mater, so opazili teratogenost (zraščena vretenc, manjkajoča rebra). Opazili so tudi zmanjšanje spermatogeneze, izločkov prostate in semenskih vrečk, vendar plodnost pri podganah ni bila zmanjšana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

- Zdravila Vinorelbin Accord ne smemo redčiti v alkalnih raztopinah (tveganje za precipitacijo).
- Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta ovojna: 2 leti.

*Rok uporabnosti po redčenju*

Kemijska in fizikalna obstojnost med uporabo sta bili dokazani v obdobju 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju, razen če metode odpiranja/redčenja preprečijo tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik. Ne zamrzujte.

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

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Vinorelbin Accord je pakirano v brezbarvni stekleni viali tipa I z bromobutilnim gumijastim zamaškom in svetlo modro odstranljivo aluminijasto zaporko.

Zdravilo Vinorelbin Accord je na voljo v naslednjih pakiranjih:

viala – 1 enota – 1 ml

viala – 1 enota – 5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Pripravo in uporabo zdravila Vinorelbin Accord mora opraviti usposobljeno osebje. Uvesti je treba previdnostne ukrepe, s katerimi se prepreči izpostavljenost osebja med nosečnostjo.

Uporabiti je treba varnostno opremo, zaščito za oči, rokavice za enkratno uporabo, obrazno masko in predpasnik za enkratno uporabo. Brizge in infuzijske komplete morate pazljivo sestaviti, da preprečite iztekanje (priporočljiva je uporaba nastavkov Luer). Z izločki in izbljuvano vsebino je treba ravnati previdno.

Polito ali izteklo tekočino je treba obrisati. Strogo se je treba izogibati kakršnemu koli stiku z očmi. Če pride do stika z očesom, oko nemudoma sperite s fiziološko raztopino. Po koncu je treba temeljito očistiti vse izpostavljene površine ter umiti roke in obraz. Med zdravilom Vinorelbin Accord in brezbarvnimi steklenimi vialami, vrečkami iz PVC ali vinil-acetatna, infuzijskimi kompleti s cevkami iz PVC ni inkompatibilnosti. Zdravilo Vinorelbin Accord se lahko daje kot počasen bolus (6 do 10 minut) po redčenju v 20–50 ml fiziološke raztopine ali raztopine glukoze s koncentracijo 50 mg/ml (5 %) ali kot kratko infuzijo (20–30 minut) po redčenju v 125 ml fiziološke raztopine ali raztopine glukoze s koncentracijo 50 mg/ml (5 %). Po uporabi morate vedno infundirati najmanj 250 ml fiziološke raztopine, da izperete veno.

Zdravilo Vinorelbin Accord se sme dajati izključno intravensko. Zelo pomembno je, da je kanila pred začetkom injiciranja natančno nameščena v veno. Če zdravilo Vinorelbin Accord med intravenskim infundiranjem infiltrira v okoliško tkivo, lahko to povzroči hudo draženje. V takšnem primeru je treba infundiranje prekiniti, veno sprati s fiziološko raztopino in preostanek odmerka dati v drugo veno. V primeru ekstravazacije lahko tveganje za flebitis zmanjšate z intravensko uporabo glukokortikoidov.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMETZ ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677

Poljska

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

H/17/02297/001-002

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

Datum prve odobritve: 1. 2. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 9. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 6. 2023