

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Vinorelbina Strides Arcolab International 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

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

1 mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg vinorelbina, kar je enakovredno 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 rumeno obarvana raztopina, katere pH vrednost znaša od 3,3 do 3,8.

Razredčen izdelek: osmolarnost razredčenega izdelka znaša približno 330 mOsm/l.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Vinorelbina je indiciran za zdravljenje:

- nedrobnoceličnega pljučnega raka (3. ali 4. stadij).
- bolnikov z metastatskim rakom dojke (4. stadij), kot samostojno zdravilo, kadar zdravljenje s kemoterapijo, ki je vključevala antracikline in taksane, ni bilo uspešno ali ni primerno.

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

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Vinorelbina Strides Arcolab International je potrebno dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima veliko izkušenj na področju zdravljenja s citostatiki.

Po ustreznem redčenju se zdravilo lahko aplicira izključno intravensko.

Intratekalna aplikacija vinorelbina ima lahko usodne posledice.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom: glejte poglavje 6.6.

Zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International lahko aplicirate kot počasen bolus (6–10 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 izotonične raztopine, da izperete veno.

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

Če se vinorelbin uporabi kot samostojno zdravilo, je običajen odmerek 25–30 mg/m<sup>2</sup>, ki se ga da enkrat na teden. V polikemoterapiji se režim odmerjanja prilagodi posameznemu protokolu. Lahko se uporabi običajen odmerek (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, odvisno od režima zdravljenja.

#### *Metastatski rak dojke*

Običajen odmerek je 25–30 mg/m<sup>2</sup>, ki se ga da enkrat na teden.

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

#### **- Uporaba zdravila pri starostnikih**

Klinične izkušnje niso pokazale bistvenih razlik med starejšimi bolniki, kar zadeva stopnjo odziva na zdravilo, vendar pa večje občutljivosti pri nekaterih izmed teh bolnikov ni mogoče izključiti. Starost ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina.

#### **- Uporaba zdravila, pri bolnikih z okvaro jeter**

Pri bolnikih z zmerno do 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).

#### **- Uporaba zdravila, pri bolnikih z okvaro ledvic**

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### **- Uporaba zdravila pri otrocih**

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za vinorelbin ali druge alkaloide rožnatega zimzelena ali za katerokoli pomožno snov.
- Število nevtrofilcev < 1500/mm<sup>3</sup> ali huda infekcija, ki jo imate sedaj, ali infekcija, ki ste jo imeli pred kratkim (v zadnjih dveh tednih).
- Število trombocitov < 100000/mm<sup>3</sup>.

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Med zdravljenjem z vinorelbino je potrebno z dojenjem prenehati (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

##### Posebna opozorila

Izključno samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Vinorelbina Strides Arcolab International je potrebno dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami s področja kemoterapije.

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

Neželeni učinek, ki omejuje odmerek, je večinoma nevtropenija. Učinek ni kumulativen. Pojavi se v 7–14 dneh po dajanju zdravila in se hitro popravi v 5–7 dneh. Če je število nevtrofilcev pod  $1500/\text{mm}^3$  in/ali število trombocitov pod  $100000/\text{mm}^3$ , je potrebno zdravljenje preložiti, dokler se te vrednosti ne popravijo.

Če bolnik kaže znake ali simptome okužbe, so potrebne takojšnje preiskave.

##### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo zdravila

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila bolnikom z ishemično boleznijo srca (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni bilo opaziti sprememb v farmakokinetiki vinorelbina. Za podatke o prilagajanju odmerkov pri tej populaciji glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic ni potrebno zmanjšati odmerka vinorelbina, ker se zelo malo zdravila izloči skozi ledvice. Glejte poglavje 4.2.

Če polje zdravljenja zajema jetra, se zdravilo Vinorelbina Strides Arcolab International ne sme dajati sočasno z radioterapijo.

Ta izdelek je izrecno kontraindiciran skupaj s cepivom proti rumeni mrzlici, prav tako pa ni priporočljiva sočasna uporaba drugih oslabljenih živih cepiv. Kombinacija vinorelbina z močnimi inhibitorji ali induktorji encima CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Strogo se je treba izogibati kakršnemukoli stiku z očmi: če zdravilo brizgne pod pritiskom, obstaja tveganje za hudo draženje ali celo razjedo na roženici. Če pride zdravilo v stik z očesom, oko nemudoma sperite z raztopino natrijevega klorida za injiciranje s koncentracijo 9 mg/ml (0,9 %) in se posvetujte z oftalmologom.

Da bi se izognili tveganju za bronhospazem, zlasti pri zdravljenju v kombinaciji z mitomicinom C, je potrebno razmisliti o uvedbi ustrezne profilakse. Ambulantne bolnike je treba opozoriti, da morajo v primeru oteženega dihanja o tem obvestiti zdravnika.

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

##### **Medsebojna delovanja, značilna za vinorelbina:**

- Dajanje **vinorelbina** v kombinaciji z drugimi zdravili, z znano toksičnostjo za kostni mozeg, bo verjetno povečalo možnost pojava mielosupresivnih neželenih učinkov.
- Glavni encim, vključen v metabolizem vinorelbina, je CYP3A4. V kombinaciji z zdravili, ki ta izoenzim inducirajo (kot so fenitoin, fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, šentjanževka (*Hypericum perforatum*)) ali inhibirajo (kot so itrakonazol, ketokonazol, inhibitorji HIV proteaze, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon), lahko pride do vpliva na koncentracijo vinorelbina (glejte poglavje 4.4).
- Vinorelbina je substrat za P-glikoprotein in sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki ta transportni protein inhibirajo (npr. ritonavir, klaritromicin, ciklosporin, verapamil, kinidin) ali inducirajo (glejte zgoraj omenjeni seznam zdravil, ki inducirajo CYP3A4), lahko vpliva na koncentracijo vinorelbina. Kadar zdravilo Vinorelbina Strides Arcolab International kombiniramo z močnimi modulatorji tega membranskega transporterja, je potrebna previdnost.
- Kadar v več ciklih zdravljenja kombiniramo vinorelbina s cisplatinom, učinkovini ne vplivata na farmakokinetiko druga druge. Ne glede na to, se je granulocitopenija povezana z vinorelbino pojavila pogosteje pri uporabi vinorelbina v kombinaciji s cisplatinom kot pri uporabi vinorelbina kot samostojne učinkovine.

##### **Medsebojna delovanja, značilna za alkaloide rožnatnega zimzelena:**

- Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost:  
Mitomicin C: obstaja povečano tveganje za bronhospazem in oteženo dihanje, v redkih primerih so opazili intersticijski pnevmonitis.

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

Zaradi povečanja tveganja za trombozo 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 antikoagulantami in kemoterapijo, je potrebno pri bolnikih, ki prejemajo

peroralne antikoagulate, povečati pogostost spremljanja vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (*International Normalised Ratio*).

- Kontraindicirana sočasna uporaba:

Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje za smrtno nevarno sistemsko reakcijo na cepivo (vakcinalno bolezen) (glejte poglavje 4.3).

- Sočasna uporaba ni priporočljiva:

Oslabljena živa cepiva (za cepivo proti rumeni mrzlici, glejte "Kontraindicirana sočasna uporaba"): tveganje za smrtno nevarno sistemsko reakcijo na cepivo (vakcinalno bolezen). Tveganje je večje pri bolnikih, ki imajo zaradi osnovne bolezni že oslABLJENO delovanje imunskega sistema. Priporoča se uporaba inaktiviranega cepiva, če le-ta obstaja (poliomielitis) (glejte poglavje 4.4).

Fenitoin: tveganje za poslabšanje krčev zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina iz gastrointestinalnega trakta, ki jo povzroči vinorelbin.

- Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost:

Ciklosporin, takrolimus: obstaja možnost prekomerne imunosupresije s tveganjem za pojav limfoproliferacije.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost*

Uporaba vinorelbina med nosečnostjo domnevno povzroča hude prirojene hibe. O uporabi vinorelbina pri nosečnicah ni dovolj razpoložljivih podatkov. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih je vinorelbin povzročal smrt zarodkov in plodov ter imel teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

Uporaba vinorelbina med nosečnostjo je kontraindicirana: glejte poglavje 4.3.

Plodne ženske morajo v času zdravljenja z vinorelbinom uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru, da zanosijo, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika.

Če je zdravljenje z vinorelbinom v času nosečnosti neizogibno, je potrebno bolnici svetovati glede tveganja za pojav škodljivih učinkov pri otroku, bolnico pa je potrebno skrbno spremljati.

Če bolnica v času zdravljenja zanosi, ji je potrebno omogočiti tudi genetsko svetovanje.

##### *Dojenje*

Ni znano, ali se vinorelbin izloča v materino mleko. V študijah, izvedenih na živalih, niso preučevali izločanja vinorelbina v mleko, zato je potrebno z dojenjem prenehati že pred pričetkom zdravljenja z vinorelbinom.

##### *Plodnost*

Vinorelbin ima lahko genotoksične učinke, zato moškimi, ki se zdravijo z vinorelbinom, priporočamo, naj ne zaplodijo otroka med samim zdravljenjem in do 6 mesecev po koncu zdravljenja (najmanj pa 3 mesece). Če ste ženska v rodni dobi, morate med

zdravljenjem in še tri mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Ker lahko zdravljenje z vinorelbinom pri moških povzroči ireverzibilno neplodnost, se je potrebno posvetovati o možnosti shranitve semena pred začetkom zdravljenja z vinorelbinom.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli, na podlagi farmakodinamičnega profila vinorelbina pa je mogoče sklepati, da ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu moramo biti pri bolnikih, ki se zdravijo z vinorelbinom, previdni, kar se tiče 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 ( $< 1/10.000$ ); v skladu z navajanjem pogostnosti in razvrstitvijo v organske sisteme po MedDRA.

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih zdravila, kot so supresija kostnega mozga z nevtropenijo, anemijo; nevrološke motnje; gastrointestinalna toksičnost z navzeo, bruhanjem, stomatitisom in zaprtostjo; prehodno zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter, alopecija in lokalni flebitis.

V skladu z razvrstitvijo po MedDRA so bili zabeleženi dodatni neželeni učinki iz obdobja po prihodu zdravila na trg s pogostnostjo pojavljanja opredeljeno kot *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Podrobni podatki o neželenih učinkih:**

Reakcije so bile opisane na podlagi razvrstitve 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).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<i><u>Pogosti:</u> blage do zmerne bakterijske, virusne ali glivične okužbe na različnih mestih (dihalne poti, urinarni in gastrointestinalni trakt), ki pa v primeru ustreznega zdravljenja običajno izzvenijo</i> <i><u>Občasni:</u> huda sepsa z drugimi odpovedmi notranjih organov; septikemija</i> <i><u>Zelo redki:</u> zapletena septikemija, včasih usodna.</i> <i><u>Neznana:</u> nevtropenična sepsa</i>
--	--

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> supresija kostnega mozga, katere posledica je v glavnem nevtropenija (S3: 24,3 %; S4: 27,8 %), ki izzveni v 5–7 dneh in ni kumulativna; anemija (S3-4: 7,4 %)</p> <p><u>Pogosti:</u> lahko se razvije trombocitopenija (S3-4: 2,5 %), a redko v hudi obliki</p> <p><u>Neznana:</u> febrilna nevtropenija</p>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	<p><u>Neznana:</u> sistemske alergijske reakcije, kot so anafilaksa, anafilaktični šok ali anafilaktoidna reakcija</p>
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	<p><u>Neznana:</u> sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)</p>
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	<p><u>Redki:</u> huda hiponatriemija</p> <p><u>Neznana:</u> anoreksija</p>
<i>Bolezni živčevja</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> nevrološke motnje (S3-4: 2,7 %), vključno z izgubo kitnih refleksov; po podaljšani kemoterapiji so poročali o oslabelosti spodnjih okončin</p> <p><u>Občasni:</u> hude parestezije s senzoričnimi in motoričnimi simptomi niso pogoste</p> <p><u>Zelo redki:</u> Guillain-Barréjev sindrom</p> <p>Ti učinki so običajno reverzibilne narave.</p>
<i>Srčne bolezni</i>	<p><u>Redki:</u> ishemična bolezen srca (angina pectoris, miokardni infarkt)</p> <p><u>Zelo redki:</u> tahikardija, palpitanje in motnje srčnega utripa</p>
<i>Žilne bolezni</i>	<p><u>Občasni:</u> hipotenzija, hipertenzija, zardevanje in mrzle dlani ali stopala</p> <p><u>Redki:</u> huda hipotenzija, kolaps</p>
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	<p><u>Občasni:</u> pri zdravljenju z zdravilom Vinorelbin Strides Arcolab International lahko, tako kot pri ostalih alkaloidih rožnatega zimzelena, pride do oteženega dihanja in bronhospazma</p> <p><u>Redki:</u> zlasti pri tistih bolnikih, ki so vinorelbin prejeli v kombinaciji z mitomicinom, so poročali o intersticijski pnevmopatiji</p>
<i>Bolezni prebavil</i>	<p><u>Zelo pogosti:</u> stomatitis (S1-4: 15 % pri uporabi vinorelbina kot samostojne učinkovine)</p> <p>Navzea in bruhanje (S1-2: 30,4 % in S3-4: 2,2 %), zdravljenje z antiemetični zdravili lahko zmanjša pojav teh neželenih učinkov.</p> <p>Glavni simptom je zaprtost (S3-4: 2,7 %), ki pa se redko razvije v paralitični ileus, ne glede na to, ali je vinorelbin uporabljen kot samostojna učinkovina, ali v</p>

	<p><i>kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi zdravili (S3-4: 4,1 %).</i></p> <p><i>Driska in ezofagitis.</i></p> <p><i>Redki: paralitični ileus - z zdravljenjem se lahko ponovno prične šele po tem, ko je vzpostavljena normalna peristaltika prebavil; poročali so tudi o vnetju trebušne slinavke</i></p>
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<p><i>Zelo pogosti: poročali so o prehodno zvišanih vrednostih preiskav delovanja jeter (S1-2) brez kliničnih simptomov (SGOT pri 27,6 % in SGPT pri 29,3 %)</i></p>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<p><i>Zelo pogosti: pojavi se lahko blaga alopecija (S3-4: 4,1 % pri uporabi vinorelbina kot samostojne učinkovine)</i></p> <p><i>Redki: pri uporabi vinorelbina so poročali o generaliziranih kožnih reakcijah</i></p> <p><i>Neznana: eritem na dlaneh in stopalih</i></p>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	<p><i>Pogosti: artralgiya, vključno z bolečino v čeljusti in mialgiya</i></p>
<i>Bolezni sečil</i>	<p><i>Pogosti: povišana raven kreatinina</i></p>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	<p><i>Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja lahko vključujejo eritem, pekočo bolečino, spremembo barve vene in lokalni flebitis (S3-4: 3,7 % pri uporabi vinorelbina kot samostojno kemoterapevtsko zdravilo)</i></p> <p><i>Pogosti: bolniki, ki so prejeli vinorelbin, so poročali o asteniji, utrujenosti, povišani telesni temperaturi, bolečini na različnih mestih, vključno z bolečino v prsih in bolečino na mestu tumorja</i></p> <p><i>Redki: opazili so primere lokalne nekroze; te neželene učinke lahko omejita pravilno nameščena intravenska igla ali kateter ter bolusno injiciranje, ki mu sledi spiranje vene.</i></p>

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hudo supresijo kostnega mozga s povišano telesno temperaturo in okužbo; poročali so tudi o paralitičnem ileusu. Priporoča se simptomatsko zdravljenje s transfuzijo krvi, rastnimi faktorji in širokospektralnimi antibiotiki. Ni znanega antidota.

Ker za prevelik odmerek intravensko apliciranega vinorelbina ni specifičnega antidota, je potrebno v primeru prevelikega odmerjanja ukrepati simptomatsko:

- stalno spremljanje življenjskih znakov in skrbno nadziranje bolnika
- dnevno spremljanje krvne slike, da se ugotovi, če morda obstaja potreba po transfuziji krvi, rastnih faktorjih oz. če je potrebna intenzivna nega, in da se zmanjša možnost okužbe



- ukrepi za preprečevanje oz. zdravljenje paralitičnega ileusa
- spremljanje krvnožilnega sistema in delovanja jeter
- v primeru zapletov, do katerih pride zaradi okužb bo morda potrebno zdravljenje z antibiotiki s širokim spektrom delovanja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), alkaloidi rožnatega zimzelena in analogi, oznaka ATC: L01CA04

Zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International je citostatično zdravilo iz skupine alkaloidov rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi).

Vinorelbin zavira polimerizacijo tubulina s prednostno vezavo na mitotične mikrotubule; aksonski 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 mitози.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre vinorelbina so ocenili v krvi.

#### **Porazdelitev**

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je velik, v povprečju 22,2 l/kg (razpon: 7,5–39,7 l/kg), kar je znak obsežne porazdelitve v tkiva. Na beljakovine se vinorelbin ne veže v veliki meri (13,5 %), se pa močno veže na krvne celice, še posebej na trombocite. 78 % celotnega, v krvi vezanega vinorelbina, se poveže s trombociti, 4,8 % pa z limfociti. Kot so ocenili na podlagi kirurških biopsij pljuč, se pomemben del vinorelbina privzame v pljučih. Tako so bile koncentracije vinorelbina v pljučih tudi za 300-krat večje kot v serumu. Vinorelbina v centralnem živčnem sistemu niso zaznali.

#### **Biotransformacija**

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

Zasledili niso niti sulfatnih niti glukuronidnih konjugatov.

#### Izločanje

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

Izločanje skozi ledvice je nizko (< 20 % intravensko apliciranega odmerka) in v glavnem sestoji iz izhodne spojine. Primarno se presnovki in nespremenjen vinorelbina, ki je tudi glavna spojina, ki jo zasledimo, izločajo z žolčem.

#### Posebne skupine bolnikov

##### **Okvara ledvic**

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

##### **Okvara jeter**

V študiji, ki je zajela bolnike z metastazami v jetrih zaradi raka dojke, so poročali o učinkih okvare jeter na farmakokinetiko vinorelbina. Na podlagi te študije 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 s poslabšanim delovanjem jeter izvedli študijo faze I, v kateri so ugotavljali, kako prilagoditev odmerka vpliva na farmakokinetiko vinorelbina: 6 bolnikov z zmernim poslabšanjem delovanja jeter (vrednosti bilirubina < 2 x ZNM (zgornja normalna meja; ULN – *upper normal limit*) in/ali vrednosti transaminaz < 5 x ZNM) so zdravili z največ 25 mg/m<sup>2</sup>; 8 bolnikov s hudim poslabšanjem delovanja jeter (vrednosti bilirubina > 2 x ZNM in/ali vrednosti transaminaz > 5 x 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 vplivata 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 z vinorelbino pri starejših bolnikih (≥ 70 let) z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) je pokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko vinorelbina. Ker pa so starejši bolniki bolj občutljivi, se vseeno priporoča previdnost pri povečevanju odmerka vinorelbina (glejte poglavje 4.2).

##### **Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje**

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

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

#### *Mutageni in kancerogeni potencial*

V študijah pri živalih je vinorelbina povzročila aneuploidijo in poliploidijo. Na podlagi tega lahko sklepamo, da ima vinorelbina lahko genotoksične učinke tudi pri ljudeh (aneuploidija in poliploidija). Rezultati za karcinogeni potencial pri miših in podganah so bili negativni, vendar so testirali le nizke odmerke.

### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja*

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih so preučevali učinke pri odmerkih, nižjih od terapevtskih. Opazili so škodljive učinke na zarodke in plodove, kot je zaostala rast v maternici in zakasnela zakostenitev.

Pri odmerkih, toksičnih za mater, so opazili teratogenost (zraščenosť vretenc, manjkajoča rebra). 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 pri psih in opicah, niso pokazale kakršnihkoli neželenih učinkov na srčnožilni sistem.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila Vinorelbin Strides Arcolab International ne smete redčiti v alkalnih raztopinah (tveganje za precipitacijo).

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Neodprto:*

2 leti.

*Po prvem odprtju:*

Vsebino vial je potrebno uporabiti nemudoma po prvem odprtju vial.

*Rok uporabnosti po redčenju:*

Kemijska in fizikalna obstojnost rekonstituirane raztopine po redčenju s fiziološko raztopino natrijevega klorida ali z raztopino glukoze s koncentracijo 50 mg/ml (5 %) sta bili dokazani v obdobju 24-ih ur pri temperaturi 2–8°C in pri temperaturi, nižji od 25°C, pri koncentracijah od 0,5 mg/ml do 3,0 mg/ml.

Z mikrobiološkega vidika je potrebno izdelek porabiti takoj.

Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2–8°C, razen če je redčenje potekalo pod kontroliranimi in potrjenimi aseptičnimi pogoji.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

*V embalaži za prodajo*

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

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml viala: brezbarvna steklena viala (tipa I) s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in svetlo modro odstranljivo ("flip-off") aluminijasto zaporko.

5 ml viala: brezbarvna steklena viala (tipa I) s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in svetlo modro odstranljivo ("flip-off") aluminijasto zaporko.

*Velikosti pakiranj:*

1 x 1 ml viala

1 x 5 ml viala

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Samo za enkratno uporabo; neporabljeno vsebino je potrebno zavreči.

### Ravnanje z zdravilom in uporaba

Pripravo in uporabo raztopin za infundiranje, ki vsebujejo citotoksične učinkovine, mora izvajati ustrezno usposobljen strokovnjak, ki dobro pozna zdravilo v uporabi, pri čemer morajo biti izpolnjeni pogoji, ki zagotavljajo zaščito okolice in še posebej zaščito osebja, ki ravna z zdravili. To zahteva poseben namenski prostor za pripravo. V tem prostoru je prepovedano kaditi, jesti ali piti.

Osebje mora imeti na razpolago ustrezno opremo za ravnanje z zdravilom, med katero spadajo halje z dolgimi rokavi, zaščitne maske za obraz, čepice, zaščitna očala, sterilne rokavice za enkratno uporabo, zaščita za delovno površino in zbirne vreče za odpadke.

Brizge in infuzijske komplete morate pazljivo sestaviti, da preprečite iztekanje (priporočljiva je uporaba nastavkov Luer).

Polito ali izteklo tekočino je treba obrisati, pri čemer morate nositi zaščitne rokavice.

Uvesti je potrebno previdnostne ukrepe, s katerimi se prepreči izpostavljenost osebja med nosečnostjo.

Strogo se morate izogibati kakršnekoli stiku z očmi. Če pride do kakršnegakoli stika z očesom, oko nemudoma sperite s fiziološko raztopino. V primeru draženja oči se posvetujte z oftalmologom.

Če pride do stika s kožo, mesto stika temeljito sperite z vodo.

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

#### Priprava raztopine za infundiranje

Med zdravilom Vinorelbin Strides Arcolab International in steklenimi vialami, PVC-vrečo, vinil acetatno vrečo ali polipropilensko brizgo ni inkompatibilnosti.

V primeru polikemoterapije se zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International ne sme mešati z drugimi zdravili.

Intratekalna aplikacija zdravila je kontraindicirana: glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International se lahko aplicira samo intravensko v obliki infuzije.

Zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International lahko aplicirate kot počasen bolus (6–10 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 izotonične raztopine, da izperete veno.

Vinorelbin se lahko odmerja samo intravensko. Zelo pomembno je, da je kanila pred začetkom injiciranja natančno nameščena v veno. Če se namreč zdravilo Vinorelbin Strides Arcolab International med intravenskim dajanjem infiltrira v okoliško tkivo, lahko to povzroči precejšnje draženje. V takšnem primeru je potrebno 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.

Z izločki in izbljuvano vsebino je treba ravnati previdno.

#### Odstranjevanje

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

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

Strides Arcolab International Limited  
Unit 4, Metro Centre  
Tolpits Lane, Watford,  
Hertfordshire  
WD18 9SS  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1621/12 (1 ml viala)

5363-I-1622/12 (5 ml viala)

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

04.12.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22.12.2011