

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Lavib 20 mg meke kapsule

Lavib 80 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka meka kapsula sadrži 27,70 mg vinorelbintartarata što odgovara 20 mg vinorelbina.

Svaka meka kapsula sadrži 110,80 mg vinorelbintartarata što odgovara 80 mg vinorelbina.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka meka kapsula koja sadrži 20 mg vinorelbina sadrži 38,4 mg sorbitola.

Svaka meka kapsula koja sadrži 80 mg vinorelbina sadrži 99,9 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula

Lavib 20 mg meka kapsula: Ovalna svijetlo-smeđa meka kapsula, dimenzija 11×7 mm ispunjena prozirnom, bezbojnom do blago žutom tekućinom.

Lavib 80 mg meka kapsula: Duguljasta blijedo-žuta meka kapsula, dimenzija 21×8 mm ispunjena prozirnom, bezbojnom do blago žutom tekućinom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lavib je indiciran u odraslih za:

- Liječenje uznapredovalog raka pluća ne-malih stanica kao monoterapija ili u kombinaciji s drugom kemoterapijom.
- Adjuvantno liječenje raka pluća ne-malih stanica u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine.
- Liječenje uznapredovalog raka dojke kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Lavib treba propisati liječnik s iskustvom u primjeni kemoterapije i s mogućnošću praćenja citotoksičnih lijekova.

#### Doziranje

Odrasli

Kao monoterapija, preporučeni režim je:

*Prve tri primjene*

60 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, jedanput tjedno.

*Sljedeće primjene*

Nakon treće primjene, preporučeno je povećati dozu vinorelbina na 80 mg/m<sup>2</sup> jednom tjedno osim u bolesnika kojima je broj neutrofila pao jednom <500/mm<sup>3</sup> ili nekoliko puta između 500 i 1000/mm<sup>3</sup> tijekom prve tri primjene od 60 mg/m<sup>2</sup>.

Broj neutrofila tijekom prve tri primjene od 60 mg/m <sup>2</sup> /tjedno	Neutrofil >1000	Neutrofil ≥500 i <1000 (1 epizoda)	Neutrofil ≥500 i <1000 (2 epizode)	Neutrofil <500
Preporučena doza počevši od četvrte primjene	80	80	60	60

Za svaku planiranu primjenu od 80 mg/m<sup>2</sup>, ukoliko je broj neutrofila ispod 500/mm<sup>3</sup> ili je više od jedanput bio između 500 i 1000/mm<sup>3</sup>, primjenu bi trebalo odgoditi do oporavka i dozu smanjiti sa 80 na 60 mg/m<sup>2</sup> tjedno tijekom sljedeće tri primjene.

Broj neutrofila poslije četvrte primjene od 80 mg/m <sup>2</sup> /tjedno	Neutrofil >1000	Neutrofil ≥500 i <1000 (1 epizoda)	Neutrofil ≥500 i <1000 (2 epizode)	Neutrofil <500
Preporučena doza počevši od sljedeće primjene	80		60	

Moguće je postupno povećati dozu sa 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> tjedno ukoliko broj neutrofila nije pao ispod 500/mm<sup>3</sup> ili je više od jedanput bio između 500 i 1000/mm<sup>3</sup> tijekom tri primjene od 60 mg/m<sup>2</sup> prema pravilima primjene prethodno navedenima za prve tri primjene.

Klinička ispitivanja su pokazala da oralna doza od 80 mg/m<sup>2</sup> odgovara dozi od 30 mg/m<sup>2</sup> intravenskog oblika, a 60 mg/m<sup>2</sup> odgovara intravenskoj dozi od 25 mg/m<sup>2</sup>.

To je postavilo temelj kombinacijskim režimima u kojima se izmjenjuju intravenski i oralni oblici, što pogoduje bolesnicima.

*Za kombinacijske režime, doza i raspored primjene bit će prilagođeni protokolu liječenja.*

Ukupna doza ne smije prelaziti 120 mg tjedno ukoliko se primjenjuje doza od 60 mg/m<sup>2</sup> i 160 mg tjedno ukoliko se primjenjuje doza od 80 mg/m<sup>2</sup>, čak ni ako je površina tijela bolesnika ≥2 m<sup>2</sup>.

#### *Starije osobe*

Kliničko iskustvo nije zabilježilo značajne razlike između starijih bolesnika s obzirom na stopu odgovora, iako se veća osjetljivost u nekih od tih bolesnika ne može isključiti. Dob ne mijenja farmakokinetiku vinorelbina (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost u djece nije utvrđena, stoga se primjena ne preporučuje.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Lavib može biti primijenjen u standardnoj dozi od 60 mg/m<sup>2</sup>/tjedno u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (bilirubin <1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza (ALT) i/ili aspartat transaminaza (AST) između 1,5 i 2,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, neovisno o vrijednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST), Lavib treba primijeniti u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup>/tjedno.

Primjena lijeka Lavib u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nije preporučena budući da ne postoji dovoljno podataka kako bi se utvrdila farmakokinetika, djelotvornost i sigurnost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

S obzirom na nisku razinu izlučivanja putem bubrega, nema farmakokinetičke osnove za sniženje doze lijeka Lavib u bolesnika s insuficijencijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

Lavib se mora primijeniti isključivo oralnim putem.

Lavib se mora progutati cijeli s vodom, bez žvakanja, sisanja ili otapanja kapsule.

Preporučeno je kapsulu primijeniti uz hranu.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge vinka alkaloida ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bolesti koje značajno utječu na apsorpciju
- Značajan operativni zahvat na želucu ili tankom crijevu u anamnezi
- Broj neutrofila  $<1500/\text{mm}^3$  ili teška trenutna ili nedavna infekcija (unutar 2 tjedna)
- Broj trombocita  $<100000/\text{mm}^3$
- Dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Bolesnici kojima je potrebna dugotrajna terapija kisikom
- U kombinaciji sa cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Posebna upozorenja

Ukoliko pacijent greškom žvače ili siše kapsulu, potrebno je usnu šupljinu isprati vodom ili poželjno fiziološkom otopinom.

U slučaju da kapsula curi ili je oštećena, budući da je tekućina kojom je ispunjena iritans, može izazvati oštećenja ukoliko dođe u dodir s kožom, sluznicom ili očima. Oštećene kapsule ne smiju se progutati i treba ih vratiti u ljekarnu, bolnicu ili liječniku kako bi bile ispravno uništene. Ukoliko dođe do ikakvog kontakta s kožom, sluznicom ili očima, potrebno je temeljito ispiranje vodom ili poželjno fiziološkom otopinom.

U slučaju da dođe do povraćanja unutar nekoliko sati nakon uzimanja lijeka, ne uzimati lijek ponovno. Potporna terapija (kao što je metoklopramid ili 5HT<sub>3</sub> antagonisti, npr. ondansetron ili granisetron) može umanjiti tu pojavu (vidjeti dio 4.5).

Vinorelbin meke kapsule povezane su s većom incidencijom mučnine/povraćanja od intravenskog oblika.

Preporučuje se primarna profilaksa antiemetcima.

Tijekom liječenja mora se provoditi pomno hematološko praćenje (određivanje razine hemoglobina i broja leukocita, neutrofila i trombocita na dan svake nove primjene).

Doziranje je potrebno odrediti prema hematološkom statusu:

- Ako je broj neutrofila ispod  $1500/\text{mm}^3$  i/ili broj trombocita ispod  $100000/\text{mm}^3$ , liječenje se treba odgoditi do oporavka.
- Za postupno povećavanje doze sa 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> tjedno nakon treće primjene: vidjeti dio 4.2.
- Za primjene od 80 mg/m<sup>2</sup>, ako je broj neutrofila ispod  $500/\text{mm}^3$  ili je više od jedanput bio između  $500$  i  $1000/\text{mm}^3$ , liječenje se treba odgoditi do oporavka. Primjenu je potrebno ne samo odgoditi nego i dozu smanjiti na 60 mg/m<sup>2</sup> tjedno. Moguće je postupno povećavanje doze sa 60 na 80 mg/m<sup>2</sup> tjedno (vidjeti dio 4.2).

Tijekom kliničkih ispitivanja u kojima je liječenje započeto dozom od 80 mg/m<sup>2</sup>, nekoliko bolesnika razvilo je teške neutropenijske komplikacije uključujući i one sa slabim funkcionalnim stanjem.

Stoga se preporučuje liječenje započeti dozom od 60 mg/m<sup>2</sup> postupno je povećavajući na 80mg/m<sup>2</sup>, ukoliko se ta doza dobro podnosi (vidjeti dio 4.2).

Ako bolesnik ima znakove ili simptome koji ukazuju na infekciju, potrebno je odmah napraviti pretrage.

#### Mjere opreza pri uporabi

Savjetuje se poseban oprez prilikom propisivanja lijeka bolesnicima sa:

- ishemičkom bolesti srca u anamnezi
- slabim funkcionalnim stanjem.

Lavib se ne smije primjenjivati istovremeno s radioterapijom ako područje liječenja uključuje jetru.

Ovaj lijek je osobito kontraindiciran s cjepivom protiv žute groznice te se istodobna primjena sa živim atenuiranim cjepivima ne preporučuje.

Potreban je oprez prilikom kombiniranja lijeka Lavib i snažnih inhibitora ili induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5), a njegova kombinacija s fenitoinom (poput svih citotoksičnih lijekova) i itrakonazolom (poput svih vinka alkaloida) se ne preporučuje.

Oralni vinorelbin je ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre u sljedećim dozama:

- 60 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (bilirubin <1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza (ALT) i/ili aspartat transaminaza (AST) između 1,5 i 2,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti);
- 50 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, neovisno o vrijednostima alanin transaminaze (ALT) i/ili aspartat transaminaze (AST)).

Sigurnost i farmakokinetika kod ispitivanih doza vinorelbina se nisu mijenjale u tih bolesnika.

Oralni vinorelbin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, stoga se primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

S obzirom na nisku razinu izlučivanja putem bubrega, nema farmakokinetičke osnove za sniženje doze vinorelbina u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Interakcije zajedničke svim citotoksičnim lijekovima

#### *Oralni antikoagulansi*

Zbog povećanog rizika tromboze povezane s tumorima, česta je primjena antikoagulansa. Ukoliko je odlučeno istovremeno liječiti bolesnika oralnim antikoagulansima, zahtjeva se pojačana učestalost praćenja INR-a (engl. *International Normalised Ratio*) zbog visoke intra-individualne varijabilnosti koagulabilnosti zbog bolesti te moguće interakcije između oralnih antikoagulansa i citotoksičnih lijekova.

### Kontraindicirana istodobna primjena

#### *Cjepivo protiv žute groznice*

Cjepivo protiv žute groznice je kontraindicirano zbog rizika od smrtonosne generalizirane bolesti cijepjenja.

### Istodobna primjena se ne preporučuje

#### *Živa atenuirana cjepiva*

Rizik od generalizirane bolesti cijepljenja, moguće smrtonosne. Ovaj rizik je povećan u bolesnika koji su već imunosuprimirani zbog podležće bolesti. Preporučuje se koristiti inaktivirano cjepivo kada postoji (npr. poliomijelitis).

#### *Fenitoin*

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, rizik od egzacerbacije konvulzija koje su posljedica smanjenja apsorpcije fenitoina. Zbog povećane biotransformacije fenitoina u jetri (koja vodi smanjenju koncentracije vinorelbina u krvi) postoji rizik smanjenja učinkovitosti vinorelbina.

### Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir

#### *Ciklosporin, takrolimus*

Pojačana imunosupresija s rizikom limfoproliferacije.

### Interakcije specifične za vinka alkaloida

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

##### *Itrakonazol*

Rizik od povećane neurotoksičnosti vinorelbina zbog smanjenja njegovog hepatičkog metabolizma uzrokovanog itrakonazolom.

### Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir

#### *Mitomycin C*

Povećan je rizik od bronhospazma i dispneje, u vrlo rijetkim slučajevima zapažen je intersticijski pneumonitis.

Budući da su vinka alkaloidi poznati kao supstrati P-glikoproteina, a u nedostatku specifičnog ispitivanja, potreban je oprez kada se kombinira Lavib s jakim modulatorima ovog membranskog transportera.

### Interakcije specifične za vinorelbin

Kombinacija vinorelbina s drugim lijekovima s poznatim toksičnim učinkom na koštano srž vjerojatno će dovesti do egzacerbacije nuspojava, osobito mijelosupresivnih nuspojava.

Nema međusobne farmakokinetičke interakcije kod kombinacije vinorelbina i cisplatina tijekom nekoliko ciklusa liječenja. Međutim, incidencija granulocitopenije povezane s primjenom kombinacije vinorelbina i cisplatina je viša od one povezane samo s primjenom vinorelbina.

Nije opažena klinički značajna farmakokinetička interakcija kod kombinacije vinorelbina s nekoliko drugih kemoterapeutika (paklitaksel, docetaksel, kapecitabin i oralni ciklofosamid).

Budući da je CYP3A4 uglavnom uključen u metabolizam vinorelbina, kombinacija sa snažnim inhibitorima ovog izoenzima (npr. ketokonazol i itrakonazol) može povećati koncentracije vinorelbina u krvi, a kombinacija sa snažnim induktorima ovog izoenzima (npr. rifampicin, fenitoin) može smanjiti koncentraciju vinorelbina u krvi.

Antiemetici kao što su 5HT<sub>3</sub> antagonisti (npr. ondansetron, granisetron) ne mijenjaju farmakokinetiku vinorelbin mekih kapsula (vidjeti dio 4.4).

Sugerirano je povećanje incidencije neutropenije stupnja 3/4 kad su intravenski bili primijenjeni vinorelbin i lapatinib u jednom kliničkom ispitivanju faze I. U ovom ispitivanju, preporučena doza intravenski primijenjenog vinorelbina u 3-tjednom režimu, 1. i 8. dan bila je 22,5 mg/m<sup>2</sup> kad se kombinirao s lapatinibom od 1000 mg dnevno. Ovu vrstu kombinacije potrebno je primjenjivati s oprezom.

Hrana ne utječe na farmakokinetiku vinorelbina.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni vinorelbina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost i teratogenost (vidjeti dio 5.3). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i farmakološkog djelovanja lijeka, postoji potencijalni rizik embrionalnih i fetalnih abnormalnosti.

Lavib se stoga ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist očito nadmašuje potencijalne rizike. Ako tijekom liječenja dođe do trudnoće, bolesnicu je potrebno obavijestiti o rizicima za nerođeno dijete i potrebno ju je pažljivo pratiti. Nužno je razmotriti mogućnost genetičkog savjetovanja.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vinorelbin u majčino mlijeko.

Vinorelbin je kontraindiciran tijekom dojenja stoga je potrebno prekinuti ili liječenje ili dojenje.

### Plodnost

Potrebno je savjetovati seksualno aktivne žene i muškarce da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Prije početka liječenja potrebno je savjetovati muškarce o pohrani sperme zbog mogućnosti pojave ireverzibilne neplodnosti kao posljedice liječenja vinorelbinom.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali na temelju farmakodinamičkog profila, vinorelbin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potreban je oprez u bolesnika liječenih vinorelbinom s obzirom na neke nuspojave lijeka: vidjeti dio 4.8.

## 4.8 Nuspojave

Ukupna prijavljena učestalost nuspojava utvrđena je kliničkim ispitivanjima u 316 bolesnika (132 bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica (engl. *Non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) i 184 bolesnika s rakom dojke) koji su primali vinorelbin prema preporučenom režimu (prve tri primjene u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup>/tjedno te nakon toga 80 mg/m<sup>2</sup>/tjedno).

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti.

Dodatne nuspojave prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet i kliničkih ispitivanja navedene su prema MedDRA klasifikaciji s učestalošću *Nepoznato*.

Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### Nuspojave povezane s uzimanjem vinorelbin mekih kapsula

#### Podaci prije stavljanja lijeka u promet

Najčešće prijavljene nuspojave su depresija koštane srži s neutropenijom, anemija i trombocitopenija, gastrointestinalna toksičnost s mučninom, povraćanje, proljev, stomatitis i konstipacija. Umor i vrućica su također vrlo često prijavljivani.

#### Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

Vinorelbin meke kapsule se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima kao što su cisplatin ili kapecitabin.

Najčešći organski sustavi uključeni nakon stavljanja lijeka u promet su: „Poremećaji krvi i limfnog sustava“, „Poremećaji probavnog sustava“ i „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene“. Ovi podaci su u skladu s podacima prije stavljanja lijeka u promet.

### Infekcije i infestacije

- Vrlo često: Bakterijske, virusne ili gljivične infekcije bez neutropenije na različitim mjestima stupnja 1-4: 12,7%; stupnja 3-4: 4,4%.
- Često: Bakterijske, virusne ili gljivične infekcije kao posljedica depresije koštane srži i/ili kompromitiranog imunskog sustava (neutropenijske infekcije) su obično reverzibilne uz prikladno liječenje.  
Neutropenijska infekcija stupnja 3-4: 3,5%.
- Nepoznato: Neutropenijska sepsa;  
Komplikirana septikemija, ponekad smrtonosna;  
Teška sepsa, ponekad sa zatajenjem organa;  
Septikemija.

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

- Vrlo često: Depresija koštane srži koja uglavnom rezultira neutropenijom stupnja 1-4: 71,5%; stupnja 3: 21,8%; stupnja 4: 25,9%, je reverzibilna te predstavlja toksičnost koja ograničava dozu (engl. *Dose Limiting Toxicity*, DLT).  
Leukopenija stupnja 1-4: 70,6%; stupnja 3: 24,7%; stupnja 4: 6%.  
Anemija stupnja 1-4: 67,4%; stupnja 3-4: 3,8%.  
Trombocitopenija stupnja 1-2: 10,8%.
- Često: Neutropenija stupnja 4 povezana s temperaturom iznad 38°C uključujući febrilnu neutropeniju: 2,8%.
- Nepoznato: Trombocitopenija stupnja 3-4;  
Pancitopenija.

### Endokrinološki poremećaji

- Nepoznato: Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH).

### Poremećaji metabolizma i prehrane

- Vrlo često: Anoreksija stupnja 1-2: 34,5%; stupnja 3-4: 4,1%.
- Nepoznato: Teška hiponatremija.

### Psijijatrijski poremećaji

- Često: Nesanica: stupanj 1-2: 2,8%.

### Poremećaji živčanog sustava

- Vrlo često: Neurosenzorni poremećaji stupnja 1-2: 11,1% obično ograničeni na gubitak refleksa tetiva i rijetko teški.
- Često: Neuromotorni poremećaji stupnja 1-4: 9,2%: stupnja 3-4: 1,3%.  
Glavobolja: stupanj 1-4: 4,1%, stupanj 3-4: 0,6%.  
Omaglica: stupanj 1-4: 6%; stupanj 3-4: 0,6%.  
Poremećaji okusa: stupanj 1-2: 3,8%.
- Rijetko: Ataksija stupnja 3: 0,3%.
- Nepoznato: Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije.

### Poremećaji oka

- Često: Oštećenje vida stupnja 1-2: 1,3%.

### Srčani poremećaji

- Manje često: Zatajenje srca i srčana aritmija.
- Nepoznato: Infarkt miokarda u bolesnika koji u svojoj anamnezi imaju srčane poremećaje ili faktore rizika za srčane poremećaje.

### Krvožilni poremećaji

- Često: Hipertenzija stupnja 1-4: 2,5%; stupnja 3-4: 0,3%;  
Hipotenzija stupnja 1-4: 2,2%; stupnja 3-4: 0,6%.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

- Često: Dispneja stupnja 1-4: 2,8%; stupnja 3-4: 0,3%.  
Kašalj: stupanj 1-2: 2,8%.
- Nepoznato: Plućna embolija

#### Poremećaji probavnog sustava

- Vrlo često: Mučnina stupnja 1-4: 74,7%; stupnja 3-4: 7,3%;  
Povraćanje stupnja 1-4: 54,7%; stupnja 3-4: 6,3%; Potporna terapija (npr. oralnim setronima) može smanjiti pojavu mučnine i povraćanja;  
Proljev stupnja 1-4: 49,7 %; stupnja 3-4: 5,7%;  
Stomatitis stupnja 1-4: 10,4 %; stupnja 3-4: 0,9%,  
Abdominalna bol: stupanj 1-4: 14,2%,  
Konstipacija stupnja 1-4: 19%; stupnja 3-4: 0,9% Propisivanje laksativa je prikladno u bolesnika s prethodnom povijesti konstipacije i/ili onih koji primaju istovremenu terapiju morfinom ili lijekovima sličnim morfinu,  
Probavni poremećaji: stupanj 1-4: 11,7%,
- Često: Ezofagitis stupnja 1-3: 3,8%; stupnja 3: 0,3%,  
Disfagija: stupanj 1-2: 2,3%
- Rijetko: Paralitički ileus stupnja 3-4: 0,9% [osobito smrtonosan] liječenje se može nastaviti nakon uspostavljanja normalne pokretljivosti crijeva
- Nepoznato: Gastrointestinalno krvarenje

#### Poremećaji jetre i žuči

- Često: Poremećaji funkcije jetre: stupanj 1-2: 1,3%.
- Nepoznato: Prolazne povišene vrijednosti testova funkcije jetre.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Vrlo često: Alopecija, obično blaga, stupnja 1-2: 29,4%.
- Često: Kožne reakcije stupnja 1-2: 5,7%.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Često: Artralgiya uključujući bol u čeljusti;  
Mialgija: stupanj 1-4: 7%, stupanj 3-4: 0,3%.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Često: Dizurija stupnja 1-2: 1,6%;  
Drugi genitourinarni simptomi stupnja 1-2: 1,9%.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Vrlo često: Umor/malaksalost stupnja 1-4: 36,7 %; stupnja 3-4: 8,5 %;  
Vrućica stupnja 1-4: 13,0%, stupnja 3-4: 12,1%.
- Često: Bol uključujući bol na mjestu tumora stupnja 1-4: 3,8%, stupnja 3-4: 0,6%;  
Zimica: stupanj 1-2: 3,8%.

#### Pretrage

- Vrlo često: Gubitak težine stupnja 1-4: 25%, stupnja 3-4: 0,3%.
- Često: Povećanje težine stupnja 1-2: 1,3%.

Za intravensku formulaciju vinorelbina, bile su prijavljene sljedeće dodatne nuspojave: sustavne alergijske reakcije, teška parestezija, slabost u donjim ekstremitetima, poremećaji srčanog ritma, navale crvenila, periferna hladnoća, kolaps, angina pectoris, bronhospazam, intersticijska pneumopatija, pankreatitis, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije.



### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Predoziranje može dovesti do hipoplazije koštane srži ponekad povezane s infekcijom, vrućicom, paralitičkim ileusom i poremećajima funkcije jetre.

### Liječenje

Ukoliko liječnik smatra potrebnim nužno je pokrenuti opće potporne mjere zajedno s transfuzijom krvi, faktorima rasta i liječenje antibioticima širokog spektra. Nema poznatog antidota za predoziranje vinorelbinom. Preporuča se pažljivo praćenje funkcije jetre.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), vinka alkaloidi i analozi, ATK oznaka: L01C A04

### Mehanizam djelovanja

Vinorelbin je citostatski lijek iz porodice vinka alkaloida, ali za razliku od svih drugih vinka alkaloida, katarantni dio vinorelbina strukturno je modificiran. Na molekularnoj razini djeluje na dinamičku ravnotežu tubulina u mikrotubularnom sustavu stanice. Inhibira polimerizaciju tubulina i preferencijalno se veže na mitotičke mikrotubule, a pritom na aksonske mikrotubule utječe samo pri visokim koncentracijama. Indukcija spiralizacije tubulina manja je od one koju proizvodi vinkristin.

Vinorelbin blokira mitozu na G2-M, uzrokujući staničnu smrt u međufazi ili pri sljedećoj mitozu.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vinorelbina u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena. Klinički podaci iz dva ispitivanja faze II pomoću intravenskog vinorelbina u 33 i 46 pedijatrijskih bolesnika s rekurentnim solidnim tumorima, uključujući rhabdomyosarkom, neki drugi sarkom mekog tkiva, Ewingov sarkom, liposarkom, sinovijalni sarkom, fibrosarkom, rak središnjeg živčanog sustava, osteosarkom, neuroblastoma, pri dozama od 30 do 33,75 mg/m<sup>2</sup> D1 i D8 svaka 3 tjedna ili jednom tjedno u razdoblju od 6 tjedana svakih 8 tjedana nisu ukazali na ikakvu značajnu kliničku aktivnost. Profil toksičnosti bio je sličan onome prijavljenom u odraslih bolesnika. (vidjeti dio 4.2).

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva vinorelbina ispitana su u krvi.

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, vinorelbin se brzo apsorbira i T<sub>max</sub> postiže između 1,5 i 3 sata s maksimalnom koncentracijom u krvi (C<sub>max</sub>) od otprilike 130 ng/ml nakon doze od 80 mg/m<sup>2</sup>.

Apsolutna bioraspoloživost je oko 40% a istovremeni unos hrane ne mijenja izloženost vinorelbinu.

Oralna primjena vinorelbina u dozi od 60 odnosno 80 mg/m<sup>2</sup> vodi izloženosti u krvi usporedivo s onom postignutom pri intravenskoj primjeni vinorelbina u dozi od 25 odnosno 30 mg/m<sup>2</sup>.

Izloženost vinorelbina u krvi proporcionalno se povećava kod doza do 100 mg/m<sup>2</sup>. Inter-individualne razlike izloženosti su slične nakon intravenske i oralne primjene.

### Distribucija

Volumen distribucije u homeostazi je velik te u prosjeku iznosi 21,2 l/kg (raspon: 7,5 do 39,7 l/kg), što ukazuje na značajnu distribuciju u tkivima.

Slabo se veže za proteine plazme (13,5%), međutim, vinorelbin se snažno veže za krvne stanice, a posebno na trombocite (78%).

Vinorelbin se znatno pohranjuje u tkivu pluća, što je utvrđeno kirurškim biopsijama pluća koje su pokazale i do 300 puta više koncentracije nego u serumu. Vinorelbin se ne pronalazi u središnjem živčanom sustavu.

### Biotransformacija

Svi metaboliti vinorelbina nastaju djelovanjem CYP 3A4, izoforme citokroma P450. Svi metaboliti su identificirani te nijedan nije aktivan osim 4-O-deacetyl-vinorelbina koji je glavni metabolit u krvi. Nisu pronađeni konjugati sulfata niti glukuronida.

### Eliminacija

Poluvrijeme života vinorelbina je oko 40 sati. Klirens u krvi je visok, sličan jetrenoj cirkulaciji u krvi, i iznosi 0,72 l/h/kg (interval: 0,32-1,26 l/h/kg).

Izlučivanje bubregom je nisko (<5% primijenjene doze) i uglavnom se sastoji od osnovne tvari. Izlučivanje putem žuči glavni je put eliminacije za nepromijenjeni vinorelbin, koji je glavni dobiveni spoj, kao i njegovih metabolita.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Učinci poremećaja funkcije bubrega na farmakokinetiku vinorelbina nisu ispitivani. Međutim, smanjenje doze u slučaju smanjene funkcije bubrega nije indicirano kod primjene vinorelbina zbog niskog stupnja bubrežne eliminacije.

Farmakokinetika oralno primijenjenog vinorelbina nije modificirana nakon primjene 60 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s blagim poremećajem funkcije jetre (bilirubin <1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza (ALT) i/ili aspartat transaminaza (AST) između 1,5 i 2,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti) i nakon primjene 50 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, neovisno o razini ALT i AST).

Podaci za bolesnike s teškim poremećajem funkcije jetre nisu dostupni, stoga primjena vinorelbina u tih bolesnika nije preporučena (vidjeti dio 4.2, 4.4).

#### *Starije osobe*

Ispitivanje oralnog vinorelbina u starijih bolesnika (≥ 70 godina starosti) koji boluju od raka pluća nemalih stanica (engl. *Non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) pokazalo je da dob ne utječe na farmakokinetiku vinorelbina. Međutim, budući da su stariji bolesnici krhki, prilikom povećanja doze vinorelbina potreban je oprez (vidjeti dio 4.2).

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Dokazana je jaka veza između izloženosti vinorelbina u krvi i smanjenja leukocita ili polimorfonuklearnih leukocita.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Mutageni i onkogeni učinci

Vinorelbin je inducirao oštećenja kromosoma, no nije bio mutagen u Amesovom testu.

Spiralizacija vinorelbina prilikom mitoze može uzrokovati pogrešnu distribuciju kromosoma. U ispitivanjima na životinjama vinorelbin je uzrokovao aneuploidiju i poliploidiju nakon intravenske doze. Stoga se može pretpostaviti da vinorelbin može imati mutagene učinke (aneuploidiju) u ljudi.

Rezultati ispitivanja karcinogenih učinaka prilikom intravenske primjene vinorelbina jednom u dva tjedna kako bi se izbjegla toksičnost su bili negativni.

#### Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na životinja pokazala su da vinorelbin ima embrio/fetalnu toksičnost koja vodi teratogenezi. Nisu primijećeni učinci u štakora koji su primali 0,26 mg/kg svaka 3 dana. Nakon intravenske primjene 1,0 mg/kg svaka 3 dana prije i nakon rođenja u štakora, primijećeno je smanjeno povećanje težine u potomaka do 7 tjedana nakon rođenja.

#### Farmakološka sigurnost

Hemodinamički učinci nisu uočeni na psima koji su primali vinorelbin u najvišoj podnošljivoj dozi, 0,75 mg/kg; primijećeni su samo manji, neznatni poremećaji repolarizacije kao i kod drugih ispitanih vinka alkaloida.

Nije primijećen učinak na kardiovaskularni sustav u primata koji su primali ponavljane doze vinorelbina od 2 mg/kg tijekom 39 tjedana.

#### Akutna toksičnost u životinja

Znakovi predoziranja u životinja uključuju gubitak dlake, neuobičajeno ponašanje (prostracija, omamljenost), pulmonalne lezije, gubitak težine te supresija koštane srži koji mogu varirati u ozbiljnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

Makrogol 400  
Polisorbat 80 (E433)  
Pročišćena voda

#### Ovojnica kapsule:

Želatina  
Sorbitol, tekući, djelomično dehidriran (E420)  
Titanijev dioksid (E171)  
Pročišćena voda  
Željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kartonska kutija koja sadrži blister od PVC/PVDC-Al/PET/papira zatvoren sigurnosnim zatvaračem za djecu.

Veličine pakiranja: 1 ili 4 blistera s po 1 mekom kapsulom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lavib 20 mg meke kapsule: HR-H-613812248

Lavib 80 mg meke kapsule: HR-H-640788391

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22.03.2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16.02.2024.