

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Vinorelsin 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg vinorelbina u obliku vinorelbin tartarata.

Jedna bočica od 1 ml sadrži 10 mg vinorelbina (u obliku vinorelbintartarata).

Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg vinorelbina (u obliku vinorelbintartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina s pH vrijednosti od 3,3 do 3,8 i osmolarnosti od oko 330 mOsm/l.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vinorelbin je indiciran u odraslih za liječenje:

- raka pluća ne-malih stanica (3. ili 4. stadij) u prvoj liniji liječenja kao monoterapija ili u kombinaciji.
- uznapredovalog metastatskog raka dojke (3. ili 4. stadij), u slučaju relapsa nakon primjene kemoterapijskog režima s antraciklinima i taksanima ili rezistencije na njihovu primjenu.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

*Isključivo za intravensku primjenu nakon odgovarajućeg razrjeđivanja.*

Intratekalni put primjene vinorelbina može biti fatalan.

Vinorelbin se mora primijeniti samo kao intravenozna infuzija u trajanju od 6-10 minuta.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene i druga rukovanja, vidjeti dio 6.6.

Vinorelsin se mora davati u suradnji s liječnikom koji ima iskustvo u liječenju citostaticima.

#### Način primjene

Preporučuje se Vinorelsin davati infuzijom u trajanju od 6 do 10 minuta nakon razrjeđivanja u 20-50 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%). Nakon primjene lijeka uvijek je potrebno temeljito isprati venu s najmanje 250 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

S povećanjem trajanja infuzije povećava se rizik od iritacije vena, stoga se trajanje infuzije od 6 do 10 minuta mora poštivati.

Vrlo je važno osigurati da je kanila ispravno postavljena u venu prije početka primjene lijeka. Ako nastupi ekstravazacija lijeka u okolno tkivo tijekom primjene, mogu se pojaviti značajne lokalne iritacije. U tom slučaju treba prekinuti primjenu lijeka, isprati venu fiziološkom otopinom, a ostatak doze dati u drugu venu. Ekstravazacije je potrebno zbrinuti sukladno lokalnim bolničkim smjernicama i propisima.

## Doziranje

### *Uznappedovali rak pluća ne-malih stanica i uznappedovali rak dojke*

- Uobičajena doza u monoterapiji je 25-30 mg/m<sup>2</sup>, jedanput tjedno.
- U polikemoterapiji planirano doziranje ima funkciju protokola liječenja. Može se koristiti uobičajena doza (25-30 mg/m<sup>2</sup>), ali se učestalost primjene treba reducirati, na primjer 1. i 5. dana svakog trećeg tjedna, ili 1. i 8. dana svakog trećeg tjedna, u skladu s protokolom liječenja.

## Posebne populacije

### 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).

### Bolesnici s oštećenjem jetre

Farmakokinetika vinorelbina nije promijenjena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre. Ipak kao mjeru opreza preporučuje se smanjena doza od 20 mg/m<sup>2</sup> i pažljivo praćenje hematoloških parametara u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

### Bolesnici s oštećenjem bubrega

S obzirom na nisku razinu izlučivanja putem bubrega, nema farmakokinetičke osnove za sniženje doze vinorelbina u bolesnika s insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

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

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge vinka alkaloida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Broj neutrofilnih granulocita <1500/mm<sup>3</sup> ili teška, trenutna ili nedavna infekcija (unutar 2 tjedna)
- Broj trombocita <100 000/mm<sup>3</sup>
- Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja vinorelbinom (vidjeti dio 4.6.)
- U trudnoći (vidjeti dio 4.6.)
- U kombinaciji sa cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5.)

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

### *Posebna upozorenja*

Vinorelsin se mora primijeniti pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije.

Tijekom liječenja treba provoditi pomno hematološko praćenje (određivanje razine hemoglobina i broja leukocita, neutrofila i trombocita prije svake nove infuzije) budući da je inhibicija hematopoetskog sustava glavni rizik tijekom liječenja vinorelbinom.

Neutropenija je glavna nuspojava koja ograničava dozu lijeka. Ovaj učinak nije kumulativan, kritična točka mu je između 7. i 14. dana nakon primjene, i brzo je reverzibilna unutar 5 – 7 dana. Ako je broj neutrofila ispod 1500/mm<sup>3</sup> i/ili trombocita ispod 100 000/mm<sup>3</sup>, liječenje se mora odgoditi do oporavka.

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

Intersticijska bolest pluća češće je zabilježena u populaciji Japanaca. Potrebna je osobita pozornost za ovu specifičnu populaciju.

### *Mjere opreza pri uporabi*

Savjetuje se poseban oprez prilikom propisivanja lijeka bolesnicima s ishemičkom bolesti srca u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

Farmakokinetika vinorelbina nije promijenjena u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.). Za prilagodbu doze u ovoj specifičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

S obzirom na nisku razinu izlučivanja bubrezima, nema farmakokinetičkih temelja za smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem bubrega, vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.

Vinorelsin 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 oslabljenim cjepivima ne preporučuje.

Potreban je oprez prilikom kombiniranja vinorelbina i snažnih inhibitora ili induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5. *Interakcije specifične za vinorelbin*), a njegova kombinacija s fenitoinom (poput svih citotoksičnih lijekova) i itraconazolom (poput svih vinka alkaloida) se ne preporučuje.

Svaki kontakt s očima treba strogo izbjegavati: postoji rizik pojave teške iritacije, čak i ulceracije rožnice ako se lijek rasprši pod pritiskom. Ako dođe do kontakta s očima, potrebno je odmah isprati oči 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida.

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

### **Interakcije zajedničke svim citotoksičnim lijekovima**

Zbog povećanog trombotičkog rizika u slučaju tumorskih bolesti, česta je primjena antikoagulacijskog liječenja. Visoka intra-individualna varijabilnost koagulabilnosti tijekom bolesti, te mogućnost interakcije između oralnih antikoagulansa i antikancerogene kemoterapije zahtjeva, ako je odlučeno da se bolesnik liječi oralnim antikoagulansima, pojačanu učestalost praćenja INR (International Normalised Ratio).

- **Kontraindicirana istodobna primjena**

*Cjepivo protiv žute groznice*: rizik od smrtonosne generalizirane bolesti cijepljenja (vidjeti dio 4.3.).

- **Istodobna primjena koja se ne preporučuje**

*Živa atenuirana cjepiva*: (za cjepivo protiv žute groznice, vidjeti *Kontraindicirana istovremena primjena*) 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 (poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4.).

*Fenitoin*: rizik od egzacerbacije konvulzija koje su posljedica smanjenja gastrointestinalne apsorpcije fenitoina uslijed primjene citotoksičnih lijekova ili rizik od pojačane toksičnosti ili gubitka djelotvornosti citotoksičnog lijeka zbog povećanog jetrenog metabolizma fenitoinom.

- **Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir**

*Ciklosporin, takrolimus*: pojačana imunosupresija s rizikom od limfoproliferacije.

### **Interakcije specifične za vinka alkaloida**

- **Istodobna primjena koja se ne preporučuje**

*Itraconazol*: povećana neurotoksičnost vinka alkaloida zbog smanjenja njihovog hepatičkog metabolizma.

- **Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir**

*Mitomycin C*: povećan je rizik od bronhospazma i dispneje, u rijetkim slučajevima zapažen je intersticijski pneumonitis.

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

#### **Interakcije specifične za vinorelbin:**

- Kombinacija vinorelbina s drugim lijekovima s poznatim toksičnim učinkom na koštano srž, vjerojatno će povećati mijelosupresivne nuspojave.

Budući da je CYP3A4 uglavnom uključen u metabolizam vinorelbina, kombinacija sa snažnim inhibitorima ovog izoenzima (npr. azolski antimikotici kao što su ketokonazol i itrakonazol, zatim inhibitori HIV proteaze, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nafazodon) može povećati koncentracije vinorelbina u krvi a kombinacija sa snažnim induktorima ovog izoenzima (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, *Hypericum perforatum*) može smanjiti koncentraciju vinorelbina u krvi.

- Nema međusobne farmakokinetičke interakcije kod kombiniranja vinorelbina i cisplatina tijekom nekoliko ciklusa liječenja. Međutim, incidencija granulocitopenije povezane s primjenom kombinacije vinorelbina i cisplatina je viša od one povezane s primjenom samo vinorelbina.
- Sugerirano je povećanje incidencije neutropenije stupnja 3/4 kada 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> kada se kombinirao s lapatinibom od 1000 mg. Ova vrstu kombinacije mora se primjenjivati s oprezom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Nema dovoljno dostupnih 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.

Vinorelbin se stoga ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako očekivana korist očito nadmašuje potencijalne rizike.

Ako dođe do trudnoće tijekom liječenja, bolesnicu se mora obavijestiti o rizicima za nerođeno dijete i mora ju se pažljivo pratiti. Može se razmotriti mogućnost genetičkog savjetovanja.

##### *Žene u reproduktivnoj dobi*

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja (vidjeti dio 4.3.).

##### *Dojenje*

Nije poznato izlučuje li se vinorelbin u majčino mlijeko. Izlučivanje vinorelbina u mlijeko nije ispitivano na životinjama. Rizik za dojenče se ne može isključiti te se stoga dojenje mora prekinuti prije početka liječenja vinorelbinom (vidjeti dio 4.3.).

##### *Plodnost*

Muškarce koji se liječe vinorelbinom treba savjetovati da pričekaju s očinstvom tijekom i najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Prije početka liječenja potrebno je savjetovati pacijenta 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 o učincima 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.

#### 4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su depresija koštane srži s neutropenijom, leukopenija i anemija, neurološki poremećaji, gastrointestinalna toksičnost s mučninom, povraćanje, stomatitis i konstipacija, prolazno povišenje testova funkcije jetre, alopecija i lokalni flebitis.

Nuspojave prijavljene u više od izoliranih slučajeva navedene su u nastavku, prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često (> 1/10); često (> 1/100 i < 1/10); manje često (> 1/1000 i < 1/100); rijetko (> 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000). Dodatne nuspojave prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema MedDRA klasifikaciji s učestalošću *Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Detaljne informacije o nuspojavama:

Nuspojave su opisane na temelju klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (stupanj 1=G1; stupanj 2=G2, stupanj 3=G3; stupanj 4=G4; stupanj 1-4=G1-4; stupanj 1-2=G1-2; stupanj 3-4=G3-4).

#### *Infekcije i infestacije*

*Često:* - bakterijske, virusne i gljivične infekcije na različitim mjestima (respiratorni, urinarni, gastrointestinalni trakt) blage do umjerene i obično reverzibilne uz prikladno liječenje.

*Manje često:* - teška sepsa s ostalim visceralnim zatajenjem.  
- septikemija

*Vrlo rijetko:* - komplicirana septikemija, ponekad smrtonosna.

*Nepoznato:* - neutropenijska sepsa.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

*Vrlo često:* - depresija koštane srži koja uglavnom rezultira neutropenijom (G3: 24,3%; G4: 27,8%), reverzibilnom unutar 5-7 dana i nekumulativnom tijekom vremena.  
- leukopenija.  
- anemija (G3-4; 7,4%).

*Često:* - može se pojaviti trombocitopenija (G3-4: 2,5%) ali je rijetko teška.

*Nepoznato:* - febrilna neutropenija.  
- pancitopenija.

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

*Nepoznato:* - sistemske alergijske reakcije kao anafilaksija, anafilaktički šok i reakcije anafilaktoidnog tipa.

#### *Endokrinološki poremećaji*

*Nepoznato:* - neprimjereno lučenje antidiuretskog hormona (SIADH).

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

*Rijetko:* - teška hiponatremija.

*Nepoznato:* - anoreksija.

### ***Poremećaji živčanog sustava***

*Vrlo često:* - neurološki poremećaji (G3-4: 2,7%) uključujući gubitak refleksa dubokih tetiva.  
- slabost donjih udova zabilježena je nakon produljene kemoterapije.

*Manje često:* - teške parestezije sa senzoričkim i motoričkim simptomima su rijetke.  
Ovi simptomi su obično reverzibilni nakon prestanka liječenja.

*Nepoznato:* - sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

### ***Srčani poremećaji***

*Rijetko:* - ishemička bolest srca (angina pektoris,  
infarkt miokarda, ponekad smrtonosan)

*Vrlo rijetko:* - tahikardija, palpitacije i poremećaji srčanog ritma.

### ***Krvožilni poremećaji***

*Manje često:* - hipotenzija,  
- hipertenzija  
- crvenilo uz osjećaj vrućine i periferna hladnoća.

*Rijetko:* - teška hipotenzija, kolaps.

### ***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja***

*Manje često:* - mogu se pojaviti dispneja i bronhospazam povezano s liječenjem vinorelbinom kao i s drugim vinka alkaloidima.

*Rijetko:* - prijavljena je intersticijska pneumopatija, osobito u bolesnika liječenih vinorelbinom u kombinaciji s mitomicinom, ponekad smrtonosna.

*Nepoznato:* - plućna embolija.

### ***Poremećaji probavnog sustava***

*Vrlo često:* - stomatitis (G1-4: 15% uz monoterapiju vinorelbinom).  
- mučnina i povraćanje (G1-2: 30,4% i G3-4: 2,2%). Terapija antiemeticima može smanjiti njihovu pojavu.  
- konstipacija je glavni simptom (G3-4: 2,7%) koji rijetko progredira u paralitički ileus kada se vinorelbin primjenjuje kao monoterapija i u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima (G3-4: 4,1%).

*Često:* - može se pojaviti proljev, obično blag do umjeren.

*Rijetko:* - paralitički ileus, liječenje se može nastaviti nakon uspostavljanja normalne pokretljivosti crijeva.  
- prijavljeni su slučajevi pankreatitisa.

### ***Poremećaji jetre i žuči***

*Vrlo često:* - prijavljeno je prolazno povišenje testova funkcije jetre (G1-2) bez kliničkih simptoma (SGOT u 27,6% i SGPT u 29,3%).

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Vrlo često:* - može se pojaviti alopecija, obično blaga (G3-4: 4,1% uz monoterapiju vinorelbinom).

*Rijetko:* - uz vinorelbin su prijavljene generalizirane kožne reakcije (osip, svrbež i urtikarija).

*Nepoznato:* - sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, - hiperpigmentacija kože (zmijolika supravenozna hiperpigmentacija).

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

*Često:* - artralgijska, uključujući bol u čeljusti i mialgiju.

### **Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene**

*Vrlo često:* - reakcije na mjestu injekcije mogu uključivati eritem, žareću bol, promjenu boje vena i lokalni flebitis (G3-4: 3,7% uz monoterapiju vinorelbinom).

*Često:* - astenija, umor, vrućica, bol na različitim mjestima uključujući bol u prsištu i bol na mjestu tumora.

*Rijetko:* - zapažena je lokalna nekroza. Ispravno postavljanje intravenske igle prije početka infuzije vinorelbina, praćeno slobodnim ispiranjem vene može smanjiti ove učinke.

### **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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

### **Simptomi**

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

### **Postupak u slučaju hitnosti**

Ukoliko liječnik smatra potrebnim moraju se pokrenuti opće suportivne mjere zajedno s transfuzijom krvi, faktorima rasta i liječenjem antibioticima širokog spektra.

### **Antidot**

Nema poznatog antidota za predoziranje vinorelbinom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (citostatici), vinka alkaloidi i analozi, ATK oznaka: L01CA04

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 kod pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

Klinički podaci iz dva jednostruka 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 ili neuroblastom 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**

Farmakokinetički parametri vinorelbina ispitani su u krvi.

### 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. Vinorelbin ima visok afinitet prema trombocitima i limfocitima. Slabo se veže za proteine plazme (13,5%). Međutim, vinorelbin se snažno veže za krvne stanice, a posebno na trombocite. Od ukupnog vinorelbina vezanog za krv, 78% se odnosilo na trombocite, a 4,8% na limfocite. 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, osim 4-O-deacetyl-vinorelbina koji najvjerojatnije nastaje djelovanjem karboksilesteraze. 4-O-deacetyl-vinorelbin jedini je aktivni metabolit i ujedno glavni metabolit kojeg se prati u krvi.

Ne pronalaze se ni spojevi sulfata niti spojevi glukuronida.

### Eliminacija

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

Izlučivanje bubregom je nisko (<20% od intravenski primjenjene doze) i uglavnom se sastoji od osnovne tvari. Izlučivanje putem žuči dominantan je put eliminacije za nepromijenjeni vinorelbin, koji je glavni dobiveni spoj, kao i njegovih metabolita.

## **Posebne skupine bolesnika**

### **Oštećenje bubrega**

Učinci poremećaja funkcije bubrega na farmakokinetiku vinorelbina nisu ispitivani. Međutim, smanjenje doze u slučaju smanjene funkcije bubrega nije naznačeno zbog niske bubrežne eliminacije.

### **Oštećenje jetre**

U prvom su ispitivanju zabilježeni učinci oštećenja jetre na farmakokinetiku vinorelbina. Ovo je ispitivanje provedeno na bolesnicima s metastazama na jetri zbog raka dojke, te je zaključeno da se promjena srednjeg klirensa vinorelbina uočila samo kada je bilo zahvaćeno više od 75% jetre.

Farmakokinetičko ispitivanje faze I s prilagođenom dozom provedeno je kod bolesnika koji boluju od raka te imaju poremećaj funkcije jetre: 6 bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije (bilirubin <2 x gornje normalne granice i transaminaze <5 x gornje normalne granice) liječeno je dozom do 25 mg/m<sup>2</sup> i 8 bolesnika s teškim poremećajem funkcije (bilirubin >2 x gornje normalne granice i/ili transaminaze >5 x gornje normalne granice) liječeno je dozom do 20 mg/m<sup>2</sup>. Prosječni ukupni klirens ovih dviju podskupina bolesnika bio je sličan onome kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Stoga, farmakokinetika vinorelbina nije modificirana u bolesnika kod kojih se javlja umjereno ili teško oštećenje jetre. Ipak, kao mjera predostrožnosti, u bolesnika s teškim oštećenjem jetre preporučuje se smanjena doza od 20 mg/m<sup>2</sup> te pomno praćenje hematoloških parametara: vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.



## **Stariji bolesnici**

Ispitivanje s vinorelbina u starijih bolesnika ( $\geq 70$  godina starosti) koji boluju od raka pluća nemalih stanica (NSCLC) pokazalo je da starost nije utjecala na farmakokinetiku vinorelbina. Međutim, budući da su stariji bolesnici krhki, prilikom povećanja doze vinorelbina treba biti oprezan: vidjeti dio 4.2.

## **Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi**

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

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

Temeljem konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, neklinički podaci pokazuju da nema posebne opasnosti za ljude.

Vinorelbin je uzrokovao promjene kromosoma, ali nije bio mutagen u Amesovom testu. Pretpostavlja se da vinorelbin može izazvati mutagene učinke (indukcija aneuploidije poliploidije) kod ljudi.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti provedena na životinjama pokazala su da vinorelbin ima smrtonosan i teratogen učinak na embrij i fetus.

Hemodinamički učinci nisu uočeni kod pasa koji su primali vinorelbin pri maksimalno dozvoljenoj dozi; zabilježeni su samo određeni manji, neznatni poremećaji repolarizacije kao i kod drugih ispitanih vinkinih alkaloida.

Nije uočen učinak na kardiovaskularni sustav kod primata koji su primali ponavljane doze vinorelbina tijekom 39 tjedana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Vinorelbin se ne smije razrijediti u alkalnoj otopini (rizik od precipitacije).

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3. Rok valjanosti**

*Pakirano za prodaju*  
3 godine.

*Nakon otvaranja*

Sadržaj bočice se mora odmah upotrijebiti nakon prvog otvaranja bočice.

*Rok valjanosti nakon razrjeđivanja*

Fizička i kemijska stabilnost lijeka nakon razrjeđivanja u preporučenim otopinama za infuziju dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C i 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja, osim ako rekonstitucija sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek nakon razrjeđivanja ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika.

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

*Pakirano za prodaju*

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Bočicu treba čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 1 ml: Staklena bočica (tipa I) s bromobutilnim gumenim čepom i metalnim poklopcem s polipropilenskim diskom. Bočica će biti pakirana sa ili bez zaštitnog plastičnog omota.

Bočica od 5 ml: Staklena bočica (tipa I) s bromobutilnim gumenim čepom i metalnim poklopcem s polipropilenskim diskom. Bočica će biti pakirana sa ili bez zaštitnog plastičnog omota.

*Veličine pakiranja:*

10 bočica x 1 ml

1 bočica x 5 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

*Smjernice za rukovanje*

Pripremu i primjenu vinorelbina smije obavljati samo kvalificirano osoblje. Kao i s drugim citotoksičnim lijekovima, potrebno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjeglo izlaganje osoblja tijekom trudnoće.

Potreban je oprez pri rukovanju i pripremi otopine vinorelbina:

- Osoblje mora nositi odgovarajuću zaštitu, izrazito duge gumene rukavice, zaštitne maske, kape, zaštitne naočale, sterilne rukavice za jednokratnu primjenu, zaštitne prekrivače za radni prostor i vreće za prikupljanje otpada.
- Štrcaljke i infuzijski set morate pažljivo sastaviti kako bi izbjegli curenje (preporučuje se primjena Luer lock nastavaka). Eventualno prolijevanje ili curenje sadržaja mora se obrisati noseći zaštitne rukavice.
- Strogo izbjegavati bilo kakav doticaj s očima: postoji rizik od teške iritacije i čak stvaranja kornealnih ulceracija ako se lijek rasprši pod tlakom. Ako dođe do kontakta, oči treba odmah obilno isprati fiziološkom otopinom. U slučaju iritacija javiti se okulistu.
- U slučaju doticaja s kožom, dobro isprati zahvaćeno područje s vodom.
- Nakon završetka pripreme i primjene lijeka, bilo koju izloženu površinu treba dobro očistiti te oprati ruke i lice.

*Priprema otopine za infuziju*

U slučaju polikemoterapije, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Preporučuje se Vinorelsin davati infuzijom u trajanju od 6-10 minuta nakon razrjeđivanja u 20-50 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze 50 mg/ml (5%). Nakon primjene lijeka uvijek je potrebno temeljito isprati venu s najmanje 250 ml otopine za injekcije natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%).

Vinorelsin se mora davati isključivo intravenski: vrlo je važno osigurati da je kanila ispravno postavljena u venu prije početka primjene lijeka. Ako nastupi ekstravazacija lijeka u okolno tkivo tijekom primjene, mogu se pojaviti značajne lokalne iritacije. U tom slučaju treba prekinuti primjenu lijeka, isprati venu fiziološkom otopinom, a ostatak doze dati u drugu venu.

U slučaju ekstravazacije, kako bi se smanjio rizik od flebitis, potrebno je odmah intravenski primijeniti glukokortikoide.

Ne postoje inkompatibilnosti između Vinorelsina i staklenih bočica, PVC vrećice, polietilenske bočice ili polipropilenske šprice.

Izlučevinama i povraćanim sadržajem morate rukovati oprezno.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

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

HR-H-642123761

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

Datum prvog odobrenja: 16.12.2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.01.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. veljače 2023.