

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Винорелбин Полфарма 10 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор  
Винорелбин Полфарма 50 mg/5 ml, концентрат за инфузионен разтвор  
Vinorelbine Polpharma, 10 mg/ml, concentrate for solution for infusion  
Vinorelbine Polpharma, 50 mg/5 ml, concentrate for solution for infusion

ОДСЪРЕНО

ДАТА 11-5483-5484 / 11.08.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 1 ml съдържа общо 10 mg винорелбин (като тартарат) (vinorelbine (as tartrate))  
Всеки флакон от 5 ml съдържа общо 50 mg винорелбин (като тартарат) (vinorelbine (as tartrate))

Всеки ml съдържа 10 mg винорелбин (като тартарат) (vinorelbine (as tartrate)).

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор  
Бистър, безцветен разтвор с рН от 3,3 до 3,8 и осмоларитет 47 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Като самостоятелно средство или в комбинация, като първа линия лечение на стадий 3 или 4 на не-дребноклетъчен белодробен карцином.

Лечение на напреднал карцином на млечната жлеза, стадий 3 и 4 след релапс или неповлияващ се (рефрактерен) на лечение с антрациклин-съдържащ режим.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Само за интравенозна инфузия.

Винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, трябва да се прилага със съдействието на лекар, имащ значителен опит в лечението с цитостатици.

Инtrateкалното приложение е противопоказано.

Вижте точка 6.6 относно инструкциите за разреждане на продукта преди неговото приложение.

Винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор може да се прилага чрез бавно болусно инжектиране (5-10 минути) след разреждане с 20-50 ml нормален физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) или с помощта на краткотрайна инфузия (20-30 минути) след разреждане със 125 ml нормален физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Приложението на продукта винаги трябва да бъде последвано от приложението на поне 250 ml изотоничен разтвор за промиване на вената.

### Не-дребноклетъчен белодробен карцином

Като самостоятелно средство, обичайната доза е 25-30 mg/m<sup>2</sup>, приложена веднъж седмично.

При поли-химиотерапия схемата на приложение, зависи от протокола. Обикновено се прилага обичайната доза (25-30 mg/m<sup>2</sup>), но честотата на приложение е редуцирана, например ден 1 и 5 на всяка трета седмица или ден 1 и 8, на всяка трета седмица, в зависимост от схемата.



### Напреднал или метастатичен карцином на гърдата

Обичайната доза е 25-30 mg/m<sup>2</sup>, приложена веднъж седмично.

Максимална поносима доза на прием: 35,4 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.

Vinorelbine Polpharma не се препоръчва за употреба при деца, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността: вижте точка 5.1.

Препоръчва се повишено внимание и стриктно проследяване на хематологичните показатели при пациенти със силно понижено чернодробна функция. Може да е необходимо понижено на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

При пациенти с понижена бъбречна функция, не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст: Не е необходимо редуциране на дозата.

### 4.3 Противопоказания

Инtrateкалното приложение е противопоказано.

Свръхчувствителност към винорелбин или други представители на винка-алкалоидите.

Неутрофилни гранулоцити < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l или тежка, настояща или наскоро прекарана инфекция (в рамките на 2 седмици).

Брой на тромбоцитите под 7,5 x 10<sup>10</sup>/l.

Бременност.

Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с винорелбин (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане, несвързано с туморния процес.

Жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

В комбинация с ваксина за жълта треска (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Само за интравенозно приложение.

Vinorelbine Polpharma трябва да се прилага под наблюдението на лекар, имащ опит в употребата на химиотерапия.

По време на лечението е необходимо редовно проследяване на хематологичните показатели (определяне стойностите на хемоглобина и броя на левкоцитите, неутрофилите и тромбоцитите преди всяка нова инфузия), тъй като инхибирането на хемопоетичната система представлява основен риск по време на лечението с винорелбин.

- Неустропения, която е не-кумулятивна, с надир между ден 7 и 14 след приложението и е бързо обратима в рамките на 5-7 дни, е основната дозо-лимитираща нежелана реакция. Ако броят на неутрофилните гранулоцити е под 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и/или броят на тромбоцитите е под 7,5 x 10<sup>10</sup>/l, лечението трябва да бъде отложено до тяхното възстановяване.
- Ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция, е необходимо провеждането на незабавно изследване на пациента.
- Препоръчва се специално внимание при пациентите с исхемична болест на сърцето.
- Клиничната значимост на нарушението на капацитета на елиминиране на лекарството през черния дроб не е определена. Ето защо, не може да се направят препоръки за дозиране. Въпреки това, най-високата приложена доза при фармакокинетично проучване при пациенти с тежка чернодробна дисфункция е била 20 mg/m<sup>2</sup> (вж. точка 5.2). Препоръчва се повишено внимание и стриктно проследяване на хематологичните показатели при



пациенти с тежко чернодробно увреждане. Може да е необходимо и понижение на дозата (вж. точки 4.2 и 4.3).

- Винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с лъчетерапия, обхващаща областта на черния дроб.
- Винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да влиза в контакт с очите; съществува риск от тежко дразнене (възпаление) и дори разязвяване на корнеята при впръскване на лекарството в окото. Ако това се случи, то е необходимо незабавно промиване на окото с нормален физиологичен разтвор и консултация с офталмолог.
- Силното инхибиране или индуциране на CYP3A4 може да повлияе концентрацията на винорелбин, което изисква повишено внимание (вж. точка 4.5).
- Този продукт обикновено не се препоръчва в комбинация с живи атенюирани ваксини, фенитоин и итраконазол.
- За информация относно бременност, кърмене и фертилитет, моля вижте точка 4.6.
- За избягване риска от бронхоспазъм – особено при комбинирано лечение с митомицин С е необходимо предприемането на подходяща профилактика. Пациентите на извънболнично лечение трябва да бъдат информирани относно необходимостта да уведомят своя лекар в случай на диспнея.
- Поради ниската степен на бъбречна екскреция, няма фармакокинетични основания за намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането на винорелбин и други лекарства с известна костно-мозъчна токсичност, обикновено води до повишаване на миелосупресивните нежелани реакции.

CYP3A4 е основният ензим участващ в метаболизма на винорелбин, като комбинирането с индуктори (като, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) или инхибитори (като итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодин) на този изо-ензим може да повлияе върху концентрацията на винорелбин (вж. точка 4.4). Винорелбин е субстрат на Р-гликопротеин, като едновременното лечение с други лекарства, които инхибират (напр. ритонавир, кларитромицин, циклоспорин, верапамил, хинидин) или индуцират (вж. списъка на CYP 3A4 индукторите по-горе) същият транспортен протеин, може да повлияят върху концентрацията на винорелбин.

Комбинацията винорелбин-цисплатин (много рядка комбинация) не е показала взаимодействие по отношение на фармакокинетичните показатели на винорелбин. Въпреки това, при пациентите на комбинирано лечение с винорелбин и цисплатин е наблюдавана по-висока честота на гранулоцитопения, в сравнение с тези, приемали само винорелбин.

Едновременното приложение на винка-алкалоидите и митомицин С може да повиши риска от белодробна токсичност, включително бронхоспазам (вж. също точки 4.4, 4.8).

Поради повишение на тромботичния риск при туморните заболявания, е необходимо прилагането на антикоагуланти. Високата интра-индивидуална вариабилност на коагулационната способност по време на заболяването и евентуалното взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противотуморната химиотерапия, изискват едно по-често проследяване на INR (*International Normalised Ratio/Международно нормализирано съотношение*), в случай на вземане на решение за необходимост от лечението на пациента с перорални антикоагуланти.

Приложението на ваксина за жълта треска е противопоказано поради потенциален риск от фатална системна ваксинна болест.

Не се препоръчва едновременното приложение на живи атенюирани ваксини (с изключение на тази за жълта треска), поради риск от системна ваксинна болест, с възможност за фатален



изход. Рискът се повишава при пациенти с подлежаща имunosупресия от съпътстващо заболяване. Необходимо е използването на инактивирани ваксини, където е подходящо (полиомиелит).

**Фенитоин:** Не се препоръчва едновременното приложение. Съществува риск от екзацербация на гърчовете, в резултат на понижаване на стомашно-чревната абсорбция на фенитоин или риск от повишаване на токсичността или намаляване на ефикасността на винорелбин, поради повишения чернодробен метаболизъм на фенитоина.

**Итраконазол:** Не се препоръчва едновременното приложение поради потенциално повишената невротоксичност.

**Циклоспорин, такролимус:** Трябва да се има предвид прекомерната имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на винорелбин при бременни жени. По време на репродуктивните проучвания при животни винорелбин е бил ембрио- и фето-летален и тератогенен. Този продукт не трябва да се прилага по време на бременност. Жените с детероден потенциал, трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението с винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор и трябва да уведомят своя лекар при бременност. Ако по време на лечението настъпи бременност, пациентката трябва да бъде информирана относно риска от загуба на плода и бъде внимателно проследявана. Необходимо е и обмислянето на възможността за провеждането на генетична консултация.

##### Кърмене

Не е известно дали винорелбин преминава в кърмата. Кърменето трябва да бъде преустановено преди започване на лечението с винорелбин 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

##### Фертилитет

Винорелбин може да има генотоксични ефекти. Ето защо, мъжете лекувани с винорелбин, трябва да бъдат съветвани да не създават потомство по време и до 6 месеца (минимум 3 месеца) след преустановяване на лечението. Жените с детероден потенциал, трябва да използват ефективен метод на контрацепция по време на лечението. Необходимо е даването на съвет за съхранение на сперма преди започване на лечението, поради възможност от появата на необратимо безплодие в резултат на лечението с винорелбин.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, необходимо е повишено внимание при пациентите на лечение с Vinorelbine Polpharma, имайки предвид някои от нежеланите ефекти на лекарството (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Костно-мозъчната токсичност и симптомите от страна на стомашно-чревния тракт са сред най-честите и значими нежелани ефекти при винорелбин, прилаган като менотерапия и под формата на комбинирано лечение.

При комбинираната химиотерапия на винорелбин с други антинеопластични лекарствени продукти, трябва да се има предвид, че изброените нежелани ефекти може да възникнат с по-голяма честота и тежест, в сравнение с наблюдаваните нежелани ефекти по време и след



монотерапия. Освен това, трябва да се имат предвид и допълнителните специфични нежелани ефекти на другите лекарствени продукти.

Честота

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително отделни съобщения

Инфекции и инфестации	<u>Чести</u> Инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Много чести</u> Неутропения, анемия  <u>Чести</u> Тромбоцитопения, фебрилна неутропения, неутропеничен сепсис с възможност за фатален изход
Нарушения на имунната система	<u>Чести</u> Алергични реакции (кожни реакции, респираторни реакции)
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Редки</u> Тежка хипонатриемия  <u>Много редки</u> SIADH-синдром
Нарушения на нервната система	<u>Много чести</u> Запек (вж. също „Стомашно-чревни нарушения“), Загуба на дълбоки сухужилни рефлекс  <u>Чести</u> Парестезии, нервно-сетивни и нервно-моторни нарушения  <u>Редки</u> Слабост на долните крайници, паралитичен илеус (вж. също „Стомашно-чревни нарушения“)  <u>Много редки</u> Синдром на <i>Guillain-Barré</i>
Сърдечни нарушения	<u>Редки</u> Ишемична болест на сърцето, като ангина пекторис, преходни електрокардиографски промени, инфаркт на миокарда  <u>Много редки</u> Тахикардия, палпитации, нарушения на сърдечния ритъм.
Респираторни, гръдни и медиастинални	<u>Чести</u>



нарушения	Диспнея, бронхоспазъм  <u>Редки</u> Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Запек (вж. също “Нарушения на нервната система”), гадене, повръщане, диария, стоматит, езофагит, анорексия  <u>Редки</u> Панкреатит, паралитичен илеус (вж. също “Нарушения на нервната система”)
Хепато-билиарни нарушения	<u>Много чести</u> Нарушение в стойностите на чернодробните функционални тестове (повишение на общия билирубин, повишение на алкалната фосфатаза, повишение на аспартат аминотрансферазата, повишение на аланин аминотрансферазата)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Много чести</u> Алоpecia  <u>Чести</u> Кожни реакции  <u>Редки</u> Генерализирани реакции от страна на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Чести</u> Миалгия, артралгия  <u>Редки</u> Болка в челюстите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Чести</u> Повишение на креатинина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Умора, треска, болки с различна локализация, астения, зачервяване в мястото на инжектиране, болка в мястото на инжектиране, промяна на цвета в мястото на инжектиране, флебит в мястото на инжектиране  <u>Редки</u> Некроза в мястото на инжектиране
Инфекции и инфестации	<u>Нечести</u> Септицемия (в много редки случаи фатална).

Степен (G) на токсичност, съгласно класификацията на СЗО

Инфекции и инфестации

Често може да настъпят инфекции, предимно в резултат на потискане на костно-мозъчната функция.



### Нарушения на кръвта и лимфната система

Лимитиращата лечението токсичност е потискане функцията на костния мозък, което се проявява предимно с неутропения (G1: 9,7%; G2: 15,2%; G3: 24,3%, G4: 27,8%), която е обратима в рамките на 5-7 дни и не-кумулятивна; броят на неутрофилите обикновено е най-нисък 7-14 дни след приложението.

Възможна е появата на фебрилна неутропения и неутропеничен сепсис, в някои от случаите (1,2%) с фатален изход.

Може да се появят и анемия (G1-2: 61,2%; G3-4: 7,4% при монотерапия) и тромбоцитопения (G1-2: 5,1%; G3-4: 2,5% при монотерапия), но рядко тежки.

### Нарушения на имунната система

Алергичните реакции (кожни реакции, респираторни реакции) са чести.

### Нарушения на метаболизма и храненето

Съобщавани са редки случаи на тежка хипонатриемия и много редки случаи на SIADH-синдром (синдром на нарушение на секрецията на антидиуретичния хормон).

### Нарушения на нервната система

#### Периферна нервна система

Неврологичните състояния обикновено се свеждат до загубата на дълбоките сухожилни рефлекси.

Възможно е развитието на парестезии, нервно-сетивни и нервно-мускулни нарушения (G1: 17,2%, G2: 3,6%, G3: 2,6%, G4: 0,1%). Много редки случаи на синдрома на *Guillain-Barré*.

След продължително лечение са съобщавани случаи на слабост на долните крайници. Тези симптоми обикновено са обратими.

#### Автономна нервна система

Основен симптом е запекът поради чревна пареза (G1: 16,9%; G2: 4,9%; G3: 2%; G4: 0,7%), но с рядка прогресия до паралитичен илеус (вж. също "Стомашно-чревни нарушения"). Честотата на тези реакции може да нарасне при комбинирането на винорелбин с друга химиотерапия.

### Сърдечни нарушения

В редки случаи е докладвана исхемична болест на сърцето (ангина пекторис и/или преходни електрокардиографски промени, инфаркт на миокарда).

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Подобно на останалите винка-алкалоиди, винорелбин може да доведе до появата на диспнея и бронхоспазъм. Съобщавани са редки случаи на интерстициална белодробна болест, предимно при пациенти на лечение с винорелбин в комбинация с митомицин.

### Стомашно-чревни нарушения

Много често се наблюдава гадене и повръщане (G1: 19,9%; G2: 8,3%). Често може да са налице и тежко гадене и повръщане (G3: 1,9%; G4: 0,3%). Честотата на гадене и повръщане може да нарасне при комбинирането на винорелбин с друга химиотерапия. Антиеметичното лечение може да намали тази честота.

Запек и паралитичен илеус (вж. също "Автономна нервна система"). Лечението може да бъде възобновено след възстановяване на нормалната чревна функция.

Може да възникне стоматит, а така също диария (G1: 7,6%; G2: 3,6%; G3: 0,7%; G4: 0,1%) и езофагит. Тежката диария е нечеста.

Много често се наблюдава анорексия (G1-2: 14%; G3: 1%).

Съобщавани са редки случаи на панкреатит.

### Хепато-билиарни нарушения



Съобщавано е временно повишение на чернодробните показатели, без появата на клинични симптоми: общ билирубин, алкална фосфатаза, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често е налице лека алопедия, която може да прогресира при продължително лечение (G1-2: 21%; G3-4: 4,1% при монотерапия). Често винорелбин може да доведе до появата на кожни реакции и в редки случаи до генерализирани реакции от страна на кожата.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

При пациентите на лечение с винорелбин са съобщавани случаи на артралгия, включително болка в челюстите и миалгия.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Често е наблюдавано повишение на креатинина в кръвта.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Пациентите на лечение с винорелбин може да имат умора, астения, треска и болки с различна локализация, като болка в гръдния кош и болка в областта на тумора.

Реакциите в мястото на инжектиране може да включват зачервяване, силни болки, промяна в цвета на вената (обезцветяване) и локален флабит (G1: 12,3%; G2: 8,2%, G3: 3,6%; G4: 0,1% при монотерапия). Както при други винка-алкалоиди, винорелбин може да доведе до появата на кожни мехури. В редки случаи е наблюдавана локална некроза, поради екстравазация. Този нежелан ефект може да бъде ограничен чрез правилно поставяне на интравенозната канюла или катетър при болусната инжекция, последвано от обилно промиване на вената.

## 4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на случайно остро предозиране при хора.

Тези случаи може да се дължат на костно-мозъчна хипоплазия и понякога са свързани с инфекция, треска и паралитичен илеус. По преценка на лекаря, обикновено се прилага поддържащо лечение с кръвопреливане или широкоспектърно антибиотично лечение. Няма известен антидот.

Поради липсата на специфичен антидот при предозиране с интравенозно приложен винорелбин, е необходимо предприемането на симптоматични мерки при предозиране, напр.:

- Непрекъснат контрол на жизнените показатели и внимателно проследяване на пациента.
- Ежедневно проследяване броя на кръвните клетки за установяване необходимостта от кръвопреливане, на факторите на растеж и за определяне на необходимостта от интензивни грижи, както и минимизиране на риска от инфекции.
- Мерки за предотвратяване или лечение на паралитичен илеус
- Контрол на циркулацията и чернодробната функция
- В случай на усложнения поради развитието на инфекции, може да е необходимо приложението на широкоспектърно антибиотично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Винка-алкалоиди и аналози  
АТС код: L01CA04

Винорелбин е антинеопластично активно вещество от семейството на винка-алкалоидите, но се различава от всички останали винка-алкалоиди катарантинната част на винорелбин е структурно променена. На молекулно ниво той действа върху динамичното равновесие на тубулния микротубулния апарат на клетката.





Винорелабин инхибира полимеризацията на тубулина и се свързва избирателно с митотичните микротубули, като засяга аксоналните микротубули само при високи концентрации.

Предизвиканата спирализация на тубулина е по-слаба в сравнение с тази при приложението на винкристин. Винорелбин блокира митозата във фаза G2-M, предизвиквайки клетъчна смърт в интерфазата или при следваща митоза.

Безопасността и ефикасността на винорелбин при педиатрични пациенти не е установена.

Клиничните данни от проучване с едно рамо при 46 пациента с рекурентни солидни тумори, включително рабдомиосарком/недиференциран сарком, невробластом и тумори на ЦНС, при дози подобни на тези прилагани при възрастни, не са показали значима клинична активност. Токсичността е била подобна на тази, съобщавана при възрастни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно болусно инжектиране или инфузия при пациенти, плазмената концентрация на винорелбин се характеризира с три експоненциални криви на елиминация. Крайната елиминационна фаза отразява продължителния полу-живот, над 40 часа. Общият клирънс на винорелбин е висок (0,97-1,26 l/h/kg).

Активното вещество има широко разпределение в организма с обем на разпределение вариращ от 25,4-40,1 l/kg. Проникването на винорелбин в белодробната тъкан е значително, като съотношението на концентрацията тъкан/плазма е повече от 300 в проучване, включващо хирургична биопсия. Свързването с плазмените протеини е умерено (13,5 %), при силно свързване с тромбоцитите (78%). Наблюдавана е линейна фармакокинетика при интравенозно приложение на винорелбин в доза до 45 mg/m<sup>2</sup>.

Винорелбин се метаболизира основно от CYP3A4 на цитохром P450. Идентифицирани са всички метаболити, като нито един от тях не е активен с изключение на 4-О-декатилвинорелбин, който е основният метаболит в кръвта.

Бъбречното елиминиране е слабо (<20% от дозата). Ниски концентрации на декатилвинорелбин се възстановяват отново при човека, като винорелбин се открива в урината основно в непроменен вид. Елиминирането на активното вещество се извършва основно чрез жлъчните пътища, под формата на метаболити и основно непроменен винорелбин.

Ефектът на бъбречната дисфункция върху диспозицията на винорелбин не е проучван, на не се препоръчва намаляване на дозата, поради ниската степен на бъбречна екскреция. При пациенти с чернодробни метастази, промени настъпват само в средния клирънс на винорелбин при засягане на черния дроб над 75%. При 6 пациенти със злокачествено заболяване и умерена чернодробна дисфункция (билирубин  $\leq$  2 x ULN и аминотрансферази  $\leq$  5 x ULN), лекувани с до 25 mg/m<sup>2</sup> и 8 пациента със злокачествено заболяване и тежка чернодробна дисфункция (билирубин > 2 x ULN и/или аминотрансферази > 5 x ULN), лекувани с дози до 20 mg/m<sup>2</sup>, средният общ клирънс при двете групи е бил подобен на този при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, тези данни може да не се отнасят за пациентите с намален чернодробен капацитет за елиминиране на лекарственото вещество, което налага повишено внимание при пациентите тежко чернодробно увреждане и стриктно проследяване на хематологичните показатели (вж. точки 4.2 и 4.4).

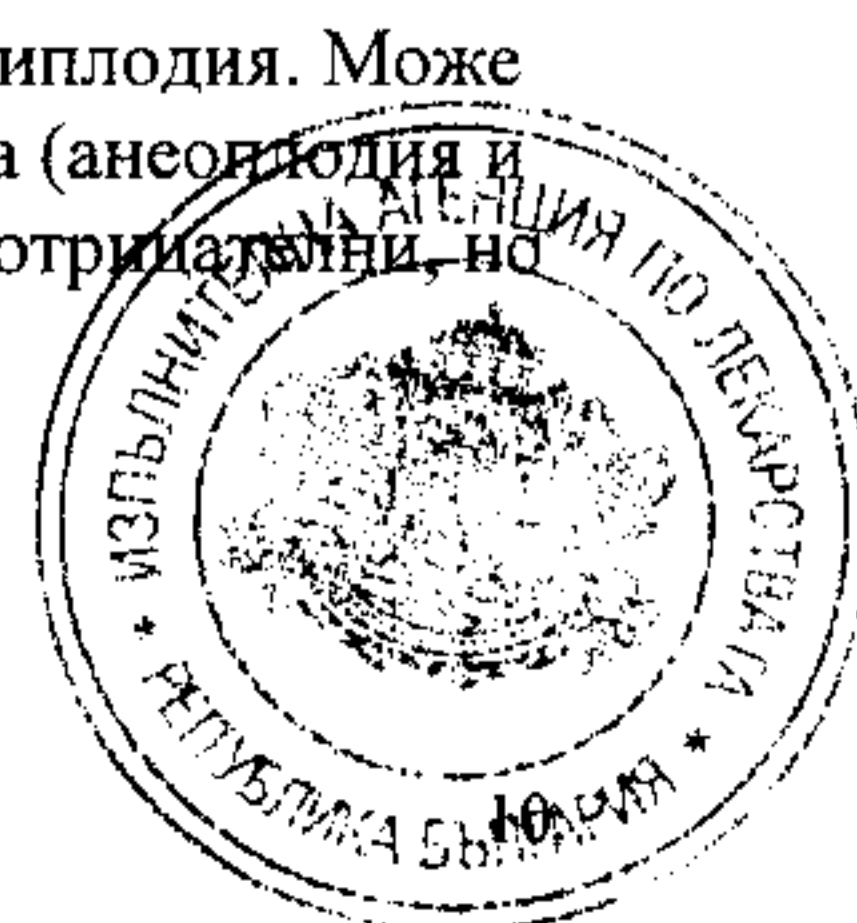
Установена е ясна връзка между експозицията в кръвта и редукцията на левкоцитите или полинуклеарните левкоцити.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Мутагенен и карциногенен потенциал

В проучвания при животни винорелбин е довел до появата на анеоплодия и полиплодия. Може да се приеме, че винорелбин води и да появата на гетогоксични ефекти при хора (анеоплодия и полиплодия). Резултатите за канцерогенен потенциал при мишки и плъхове са отрицателни, но са правени проучвания само с ниски дози.

### Проучвания за репродуктивна токсичност



В проучвания при животни върху репродуктивността, ефекти са наблюдавани при субтерапевтични дози. Наблюдавана е ембрио- и фетотоксичност, както и изоставане в интраутеринното развитие и забавена осификацията.

Наблюдавана е тератогенност (сливане на прешлените, липсващи ребра) при токсични за майката дози. Освен това, е наблюдавано понижение на сперматогенезата и секрецията от простатата и семенните каналчета, без понижение на фертилитета при плъхове.

#### Фармакологична безопасност

Проведените фармакологични проучвания върху безопасността при кучета и маймуни не са показали каквито и да е нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид, вода за инжекции.

### **6.2 Несъвместимости**

*Vinorelbine Polpharma 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор* не трябва да се разрежда с алкални разтвори (риск от преципитация).

Тази лекарствен продукт не трябва да се смества с никакви други лекарства, освен посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

*Оригинална опаковка*

2 години

Само за еднократно приложение. Неизползваният концентрат трябва да бъде изхвърлен след употреба..

*След разтваряне*

След разреждане с физиологичен разтвор на натриев хлорид или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), химична и физична стабилност на разредения разтвор е установена за период от 24 часа при 2–8°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка, разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето на съхранение е отговорност на медицинския специалист и обикновено не трябва да надвишава 24 часа при 2–8°C, освен в случаите, когато отварянето на флакона и разреждането са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Де се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел предпазване от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Съклен флакон от тип I стъкло със запушалка от бутилова гума, ламинирана с флуорорезин и алуминиева капачка.



Опаковки: предлага се под формата 1 ml или 5 ml концентрат в опаковки от 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Приготвянето и приложението на винорелбин трябва да става само от обучен персонал. Необходимо е носенето на защитни очила, ръкавици и облекло за еднократна употреба. Необходимо е почистването (избърсване) на всяко разлято и изтекло количество от разтвора. Необходимо е стриктно избягване на всеки контакт с очите. При попадане на разтвора в очите, те трябва да бъдат незабавно промити с обилно количество физиологичен разтвор.

След приготвяне на разтвора, всяка открита повърхност трябва да бъде основно почистена, а ръцете и лицето внимателно измити.

Няма несъвместимост между съдържанието и контейнера на Vinorelbine Polpharma 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор и стъклена бутилка, PVC торбичка (сак), винилацетатна торбичка или инфузионен комплект с PVC тръбички.

Препоръчва се приложението на винорелбин под формата на инфузия за период от 5-10 минути след разреждане с 20-50 ml физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) или чрез краткотрайна инфузия (20-30 минути) след разреждане със 125 ml нормален физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). След приложението вената трябва да бъде обилно промита с поне 250 ml изотоничен разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА**

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

