

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vinorelbin „Ebewe” 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg vinorelbiini (tartaadina)

Iga 5 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg vinorelbiini (tartaadina)

INN. *Vinorelbinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge, värvitu või kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vinorelbiin on näidustatud:

- mitteväikerakk-kopsuvähi ravis (3. või 4. staadium),
- monoteerapiana metastaatilise rinnanäärmevähi ravis (4. staadium), kui keemiaravi antratsükliini ja taksaaniga on ebaefektiivne või ei ole sobiv.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult intravenoosseks manustamiseks pärast ettenähtud viisil lahjendamist.

Vinorelbin „Ebewe”-t peab manustama koostöös arstiga, kellel on rohkelt kogemusi tsütostaatilises ravis.

Vinorelbiini intratekaalne manustamine võib lõppeda surmaga.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Vinorelbin „Ebewe”-t võib manustada aeglase boolussüstina (5...10 minutit) pärast lahjendamist 20...50 ml füsioloogilise soolalahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega või lühiajalise infusioonina (20...30 minutit) pärast lahjendamist 125 ml füsioloogilise soolalahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega. Manustamisele peab alati järgnema vähemalt 250 ml isotoonilise lahuse infusioon veeni loputamiseks.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Tavapärane annus monoteerapiaks on 25...30 mg/m², manustatuna üks kord nädalas.

Kombinatsioonravis on raviskeem määratletud raviprotokolliga. Võib kasutada tavapärase annust (25...30 mg/m²), kuid manustamiskordade arvu peab vähendama vastavalt raviskeemile, nt manustades iga kolmanda nädala 1. ja 5. päeval või iga kolmanda nädala 1. ja 8. päeval.

Kaugelearenenud või metastaatiline rinnanäärmevähk

Tavapärane annus on 25...30 mg/m², manustatuna üks kord nädalas.

Maksimaalne talutav annus manustamiskorra kohta on 35,4 mg/m² kehapindala kohta.

Manustamine eakatele

Kliiniline kogemus ei ole näidanud olulisi erinevusi ravivastuse tekke kiiruses eakatel, kuigi ei saa välistada mõne patsiendi suuremat tundlikkust. Iga ei mõjuta vinorelbiini farmakokineetikat.

Lapsed

Ravimi kasutamine ei ole soovitatav, kuna ravimi efektiivsust ja ohutust lastel ei ole uuritud.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vinorelbiini farmakokineetika muutunud. Sellele vaatamata tuleb raske maksakahjustusega patsientidel ettevaatusabinõuna kasutada vähendatud annust 20 mg/m² ja hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Arvestades minimaalset eritumist neerude kaudu, ei ole neerukahjustusega patsientidel farmakokineetilist vajadust vinorelbiini annuse vähendamiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus vinorelbiini või teiste *Vinca* alkaloidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- neutrofiilsete granuloosüütide arv < 1500/mm³ või tõsine infektsioon ravi ajal või vahetult enne seda (2 nädala jooksul);
- trombotsüütide arv alla 100 000/mm³;
- imetamine tuleb ravi ajaks vinorelbiiniga katkestada (vt lõik 4.6);
- kombinatsioonis kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Vinorelbiini tohib manustada ainult keemiaravis kogenud arsti järelevalve all.

Rangelt ainult intravenoosseks manustamiseks.

Ravi ajal peab hoolikalt jälgima verenäitajaid (hemoglobiinisaldus, leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide arv iga kord enne manustamist), sest hematopoeesi pärssimine on vinorelbiini peamine kõrvaltoime.

Annus tuleb määrata hematoloogilise staatuse alusel.

- Neutropeenia, mis ei ole kumuleeruv, madalseisuga 7...14 päeva pärast ravimi manustamist ning pöörduv kiiresti 5...7 päevaga, on peamine annust piirav kõrvaltoime. Kui neutrofiilide üldarv on alla 1500/mm³ ja/või trombotsüütide üldarv on alla 100 000/mm³, peab ravi edasi lükkama kuni vererakkude arvu taastumiseni.
- Kui patsiendil ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid, peab patsienti otsekohe uurima.
- Jaapanlastel on sagedamini registreeritud interstitsiaalset kopsuhaigust. Vinorelbiini kasutamist tuleb sellel populatsioonil jälgida eriti tähelepanelikult.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

- Südame isheemiatõvega patsientide puhul peab olema eriti ettevaatlik (vt lõik 4.8).
- Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vinorelbiini farmakokineetika muutunud. Juhiseid annuse kohandamiseks sellel patsiendirühmal vt lõik 4.2.

- Kuna vinorelbiin eritub neerude kaudu vähesel määral, ei ole vinorelbiini annuse vähendamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel farmakokineetiliselt põhjendatud. Vt lõik 4.2.
- Vinorelbin „Ebewe”-t ei tohi manustada samaaegselt lokaalse kiiritusraviga maksa piirkonnas.
- Vinorelbin „Ebewe” mis tahes kontakti silmadega peab rangelt vältima, sest ravimi surve all silma piserdamisel võib tekkida raske ärritus ja isegi sarvkesta haavandumine. Ravimi sattumisel silma peab silmi otsekohe pesema piisava hulga füsioloogilise soolalahusega ja pöörduma silmaarstile.
- CYP3A4 tugevatoimelised inhibiitorid või indutseerijad võivad mõjutada vinorelbiini kontsentratsiooni, mistõttu peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5 Vinorelbiinile omased koostoimed) ning selle kombinatsioon fenütoiiniga (nagu kõigi tsütotoksiliste ainetega) ja itrakonasooliga (nagu kõigi *Vinca* alkaloididega) ei ole soovitatav.
- Seda ravimit ei soovitata üldjuhul manustada koos elusvaktsiinidega, eriti vastunäidustatud on manustamine koos kollapalaviku vaktsiiniga.
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Teavet raseduse, imetamise ja fertiilsuse kohta vt lõik 4.6.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed

Kasvajatega kaasneva tromboosiohu suurenemise tõttu on sageli vajalik antikoagulaatiivne ravi. Et haiguspuhune koaguleerumise varieerumine on suur ning võimalikud on suukaudsete antikoagulantide ja vähivastaste kemoterapeutikumide vahelised koostoimed, on nõutav INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste sagedasem kontrollimine.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Kollapalaviku vaktsiin on vastunäidustatud generaliseerunud fataalse vaktsiinahaiguse riski tõttu (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Nõrgestatud elusvaktsiinide (kollapalaviku vaktsiin vt „Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud“) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav generaliseerunud fataalse vaktsiinahaiguse riski tõttu. See risk on suurenenud patsientidel, kelle immuunsus on juba pärssitud kaasuva haiguse tõttu. Soovitatav on kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (nt poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

Samaaegsel manustamisel fenütoiiniga esineb risk krampide ägenemiseks, mis on tingitud fenütoiini imendumise vähenemisest, samuti tsütostaatilise toime nõrgenemiseks, mis on tingitud fenütoiini indutseeritud suuremast vinorelbiini metabolismist maksas. Selline kombinatsioon ei ole soovitatav.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada

Tsüklosporiin, takroliimus: ülemäärane immuunsupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

***Vinca* alkaloididele omased koostoimed**

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Itrakonasool: *Vinca* alkaloidide neurotoksilisuse suurenemine, nende metabolismi vähenemise tõttu maksas.

Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada

Vinca alkaloidide ja mitomütsiin C samaaegne manustamine suurendab bronhospasmi ja düspnoe riski, harvadel juhtudel on täheldatud interstitsiaalset kopsupõletikku.

Kuna *Vinca* alkaloidid on tuntud P-glükoproteiini substraadid ja vastavasisulised uuringud puuduvad, tuleb olla ettevaatlik vinorelbiini kombineerimisel selle membraanitransporterite tugevate modulaatoritega.

Vinorelbiinile omased koostoimed

Kombinatsioonravi vinorelbiini ja teiste müelotoksiliste ravimitega lisab tõenäoliselt müelosupressiivseid kõrvaltoimeid.

CYP3A4 on peamine ensüüm, mis osaleb vinorelbiini metabolismis ja kombinatsioonravi selle isoensüümi indutseerivate (nt fenütoiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, naistepuna) või inhibeervate ravimitega (nt itrakonasool, ketokonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) võib vähendada või suurendada vinorelbiini kontsentratsiooni veres.

Vinorelbiini kombineerimisel tsisplatiiniga (väga sageli kasutatav) mitme ravitsükli jooksul ei ole ilmnenud vinorelbiini farmakoloogilisi omadusi mõjutavaid koostoimeid. On siiski täheldatud granulotsütopeeniat esinemissageduse suurenemist vinorelbiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi saavatel patsientidel, võrreldes vinorelbiini monoterapiaga.

Intravenoosse vinorelbiini ja lapatiniibi kooskasutamiselühes I faasi kliinilises uuringus täheldati 3. ja 4. astme neutropeeniat esinemissageduse suurenemist. Selles uuringus oli intravenoosse vinorelbiini soovitatav annus 3-nädalases raviskeemis esimesel ja kaheksandal päeval 22,5 mg/m² kombinatsioonis igapäevaselt manustatava lapatiniibiga 1000 mg. Sellist tüüpi kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vinorelbiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsuse loomuringutes oli vinorelbiin embrüotoksiline ja fetoletaalne ning teratogeenne (vt lõik 5.3). Loomuringute andmete ja ravimi farmakoloogilise toime põhjal hinnates on olemas potentsiaalne risk embrüo ja loote väärengute tekkeks.

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui oodatav individuaalne kasu ületab selgelt võimalikud riskid.

Kui patsient rasestub ravi ajal, peab teda informeerima võimalikust ohust vastsündinule ja hoolikalt jälgima. Peab kaaluma ka geneetilise konsultatsiooni võimalust.

Fertiilses eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Vinorelbin „Ebewe”-ga ja kuni kolm kuud pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning teavitama arsti rasestumisest.

Imetamine

Ei ole teada, kas vinorelbiin eritub rinnapiima. Loomkatsetes ei ole vinorelbiini eritumist piima uuritud. Kuna riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada, tuleb enne ravi alustamist Vinorelbin „Ebewe”-ga imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Vinorelbiinil võib olla genotoksiline toime. Seetõttu ei soovitata vinorelbiiniga ravitud meestel eostada last ravi ajal ja minimaalselt 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Vinorelbiinravi järgse võimaliku püsiva infertiilsuse tõttu on soovitatav kaaluda sperma konserveerimise võimalust enne ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud, kuid farmakodünaamilise profiili põhjal ei mõjuta vinorelbiin autojuhtimise ega masinate käsitsemise võimet. Arvestades ravimi mõningaid kõrvaltoimeid, on vinorelbiinravi saavatel patsientidel siiski vajalik ettevaatus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis esinesid üksikjuhtudest sagedamini, on esitatud organsüsteemide kaupa, rühmitatuna esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on luuüdi depressioon koos neutropeeniaga, aneemia, neuroloogilised häired, toksilised toimed seedetraktile koos iivelduse, oksendamise, stomatiidi ja kõhukinnisusega, maksafunktsiooni laboratoorsete näitajate mööduv suurenemine, alopeetsia ja paikne flebiit.

MedDRA klassifikatsiooni järgi „teadmata” on lisatud kõrvaltoimed turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Kõrvaltoimeid kirjeldati WHO toksilisuse kriteeriumite klassifikatsiooni (1. aste = G1; 2. aste = G2; 3. aste = G3; 4. aste = G4; 1.–4. aste = G1–4; 1.–2. aste = G1–2; 3.–4. aste = G3–4) alusel.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: bakteriaalne, viirus- või seeninfektsioon, erinevates paikmetes (hingamisteed, kuseteed, seedetrakt) kerge kuni mõõduka raskusega ja tavaliselt sobiva raviga pöörduv.

Aeg-ajalt: raskekujuline sepsis koos muu vistseraalse puudulikkusega; septitseemia.

Väga harv: tüsistunud septitseemia, mõnikord surmaga lõppenud septitseemia.

Teadmata: neutropeeniline sepsis, neutropeeniline infektsioon (G3–4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: luuüdi depressioon, mis põhjustab peamiselt neutropeeniat (G3: 24,3%; G4: 27,8%), on pöörduv 5...7 päevaga ja ajas mittekumuleeruv; aneemia (G3–4: 7,4%).

Sage: trombotsütopeenia (G3–4: 2,5%), mis on harva raskekujuline.

Teadmata: febrilne neutropeenia, pantsütopeenia, leukopeenia (G1–4).

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid (nahareaktsioonid, hingamisteede reaktsioonid).

Teadmata: süsteemsed allergilised reaktsioonid nagu anafülaksia, anafülaktiline šokk või anafülaktoidne reaktsioon.

Endokriinsüsteemi häired

Väga harv: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: raske hüponatreemia.

Teadmata: anoreksia.

Närvisüsteemi häired

Neuroloogilised häired (G3–4: 2,7%), sealhulgas süva kõõlusreflekside kadumine. Pärast pikaajalist ravi on kirjeldatud alajäsemete nõrkust.

Aeg-ajalt: raske paresteesia sensorsete ja motoorsete sümptomitega (G3–4: $< 3\%$). Ravi lõpetamise järel need nähud üldiselt mööduvad.

Harv: toime autonoomsele närvisüsteemile, mis põhjustab soolte pareesi ja kõhukinnisust. Harva progresseerub see paralüütiliseks iileuseks (vt ka „Seedetrakti häired”).

Väga harv: Guillaini-Barré sündroom.

Teadmata: peavalu, pearinglus, ataksia, posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom.

Südame häired

Harv: südame isheemiatõbi, nt stenokardia, elektrokardiogrammi muutused, müokardi infarkt, mis mõnikord lõpeb surmaga.

Väga harv: tahhükardia, palpitatsioonid ja südamerütmihäired.

Teadmata: südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: hüpotensioon, hüpertensioon, õhetus ja perifeerne külmatunne.

Harv: raskekujuline hüpotensioon, kollaps.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, bronhospasm (nagu ka teiste *Vinca* alkaloididega).

Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (mõnikord surmaga lõppenud).

Teadmata: köha (G1–2), kopsuemboolia.

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhukinnisus (G3–4: 2,7%), (harva progresseerub paralüütiliseks iileuseks) vinorelbiini monoterapia ning (G3–4: 4,1%) vinorelbiini ja teiste kemoterapeutikumide kombinatsioonravi puhul; iiveldus, oksendamine (G1–2: 30,4% ja G3–4: 2,2%). Neid kõrvaltoimeid vähendab antiemeetiline ravi.

Stomatiit (G1–4: 15% vinorelbiini monoterapia korral), ösofagiit.

Sage: diarröa (tavaliselt kerge kuni mõõdukas).

Harv: pankreatiit, paralüütiline iileus (vt ka „Närvisüsteemi häired”). Ravi võib jätkata pärast normaalse soolefunktsiooni taastumist.

Teadmata: kõhuvalu, seedetrakti verejooks.

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded normist (üldbilirubiini, alkaalse fosfataasi, aspartaaminotransferaasi,alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine) (G1–2) kliiniliste sümptomiteta (bilirubiin, alkaalne fosfataas, ASAT 27,6% ja ALAT 29,3%).

Teadmata: maksafunktsiooni halvenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia, tavaliselt kergekujuline (G3–4: 4,1% vinorelbiini monoterapia korral).

Aeg-ajalt: nahareaktsioonid (generaliseerunud nahareaktsioonid), nagu lööve, sügelus, urtikaaria.

Teadmata: palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, **naha hüperpigmentatsioon (serpentiini-taoline supravenoosne hüperpigmentatsioon)**.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, aralgia (sh lõualuuvalu).

Neerude ja kuseteede häired

Sage: vere kreatiniinisalduse suurenemine.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha reaktsioonid, nagu süstekoha erütem, põletav valu, värvuse muutus, flebiit (G 3-4: 3,7% vinorelbiini monoterapia korral).

Sage: väsimus, palavik, valu erinevates piirkondades, sealhulgas valu rindkeres ja kasvaja piirkonnas; asteenia.

Harv: süstekoha nekroos. Neid toimeid vähendab veenikanüüli või -kateetri õige paigaldamine ja veeni hoolikas loputamine pärast ravimi manustamist.

Teadmata: külmavärinad (G1–2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Vinorelbiini üleannustamine võib põhjustada luuüdi hüpoplaasiat, millega võib mõnikord kaasnedada infektsioon, palavik ja paralüütiline iileus.

Ravi

Tuleb alustada üldist toetavat ravi koos vereülekande, kasvufaktorite ja laia toimespektriga antibiootikumide manustamisega, kui arst peab vajalikuks.

Antidoot

Vinorelbiini üleannustamisele teadaolev antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, igihalja (*Vinca*) alkaloidid ja analoogid

ATC-kood: L01CA04

Vinorelbiin on vinca alkaloidide perekonda kuuluv tsütostaatiline ravim.

Vinorelbiin pärsib tubuliini polümerisatsiooni. Toime avaldub peamiselt mitootiliste mikrotuubulite suhtes, üksnes suure kontsentratsiooni korral avaldub mõju aksonaalsetele mikrotuubulitele.

Vinorelbiini tubuliini spiraliseeriv toime on vähem väljendunud kui vinkristiinil. Vinorelbiin pärsib mitoosi G2-M faasis, põhjustades raku surma interfaasis või järgnevas mitoosis.

Vinorelbiini ohutust ja efektiivsust pediaatrilistel patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Kahes II faasi üksikgrupiga uuringus 33 ja 46 lapspatsiendil, kellel oli diagnoositud korduvaid soliidtuumoreid, sh rabdomüosarkoom, teiste pehmete kudede sarkoom, Ewingi sarkoom, liposarkoom, sünoviaalsarkoom, fibrosarkoom, kesknärvisüsteemi vähkkasvaja, osteosarkoom, neuroblastoom, manustati intravenoosselt vinorelbiini annuseid 30 kuni 33,75 mg/m² päevadel 1 ja 8 iga kolme nädala järel või üks kord nädalas kuue nädala jooksul iga 8 nädala järel. Uuringuandmed ei näidanud märkimisväärset kliinilist aktiivsust. Toksilisus oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosselt manustatud vinorelbiini kontsentratsiooni-aja profiili veres iseloomustab eksponentsiaalne kõver. Terminaalne poolväärtusaeg on keskmiselt 40 tundi. Verekliirens on kiire, olles lähedane hepaatilisele verevoolule, keskmiselt 0,72 l/h/kg (intervall 0,32...1,26 l/h/kg), samal ajal kui jaotusruumala püsitasakaalu tingimustes on suur, keskmiselt 21,2 l/kg, mis viitab väljendunud koedistributsioonile.

Seondumine plasmavalkudega on nõrk (13,5%), kuid seondumine vererakkudega, eriti trombotsüütidega (78%) tugev.

Intravenoosselt manustatud vinorelbiini farmakokineetika on lineaarne kuni annuseni 45 mg/m².

Vinorelbiin metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel ja põhimetabollit on 4-O-deatsetüülvinorelbiin.

Renaalne eliminatsioon on vähene (< 20% annusest) ning peamiselt muutumata kujul.

Eritumine sapiga on kõige tähtsam eliminatsioonitee nii vinorelbiinile, kui selle metaboliitidele.

Halvenenud neerutalitluse mõju vinorelbiini eemaldamisele ei ole hinnatud, kuid annuse vähendamine vähenenud renaalse eritumise tõttu ei ole vajalik.

Maksametastaasidega patsientidel muutus vinorelbiini keskmine kliirens alles maksa 75% haaratuse korral. 6 patsiendil mõõduka maksatalitluse häirega (bilirubiin $\leq 2 \times$ ULN (normväärtuse ülapiir) ja aminotransferaasid $\leq 5 \times$ ULN), kellele manustati annuseid kuni 25 mg/m², ja 8 patsiendil raske maksatalitluse häirega (bilirubiin $> 2 \times$ ULN ja/või aminotransferaasid $> 5 \times$ ULN), kellele manustati annuseid kuni 20 mg/m², oli keskmine kogukliirens sarnane normaalse maksatalitlusega patsientide

omaga. Need andmed on siiski liiga piiratud, otsustamaks eliminatsiooni üle halvenenud maksatalitlusega patsientidel, ja seetõttu peab olema ettevaatlik raske maksakahjustusega patsientide ravimisel ning jälgima hoolikalt verenäitajaid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metaboolse kahjustuse võimalik mõju ei ole teada ja täpseid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

On kindlaks tehtud tugev seos veres püsimise ning leukotsüütide või polünukleaarsete leukotsüütide arvu vähenemise vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Vinorelbiin põhjustas aneuploidsust ja polüploidsust loomuringutes. Võib eeldada, et vinorelbiin on ka inimesele genotoksiline (põhjustades aneuploidsust ja polüploidsust). Kartsinogeensusuuringute tulemused rottidel ja hiirtel olid negatiivsed, kuid uuriti ainult väikeste annuste mõju.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud

Reproduktiivsusuuringutes loomadega täheldati toimet subterapeutiliste annuste korral. Täheldati embrüo- ja fetotoksilisust, nt intrauteriinse arengu peetust ja hilinenud luustumist. Emasloomale toksiliste annuste korral täheldati teratogeenset toimet (selgoolülide kokkukasvamise, puuduvad roided). Lisaks vähenesid spermatogenees ja sekretsioon esnäärmes ja seemnepõiekestes, kuid fertiilsus rottidel ei vähenenud.

Farmakoloogiline ohutus

Ahvidel ja koertel teostatud farmakoloogilise ohutuse uuringud ei näidanud mingit kõrvalmõju kardiovaskulaarsüsteemile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

- Vinorelbin „Ebewe”-t ei tohi lahjendada leeliseliste lahustega (sadestumise oht).
- Vinorelbin „Ebewe”-t ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend: 3 aastat.

Avatud pakend: avatud pakend tuleb kohe ära kasutada ning mis tahes kasutamata ravimi lahus hävitada.

Kasutusaegne kõlblikkusaeg:

Pärast lahjendamist 0,9% NaCl või 5% glükoosilahusega on lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kontsentratsioonides 0,5 mg/ml ja 3,0 mg/ml tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning ei ületa tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust I tüüpi klaasist viaal fluoropolümeervooderdusega kummikorgiga.

Viaalid on suletud alumiiniumkorgiga.

Pakendi suurused:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vinorelbin „Ebewe” infusioonilahuse kontsentrati võivad ette valmistada ja manustada ainult vastava koolitusega töötajad. Peab kasutama asjakohast kaitsevarustust, ühekordselt kasutatavaid kindaid, maski ja põlle.

Lekkinud ravim tuleb ära pühkida.

Silma sattumist peab rangelt vältima. Silma sattumise korral peab silma otsekohe loputama füsioloogilise soolalahusega ja võtma ühendust silmaarstiga.

Lõpetamisel peab kõik pinnad, mis ravimiga kokku puutusid, hoolikalt puhastama ning pesema käsi ja nägu.

Vinorelbin „Ebewe” sobib tavalisest klaasist viaalide, PVC või PVC voolikutega infusioonisüsteemidega.

Vinorelbin „Ebewe”-t võib manustada aeglase boolussüstina (5...10 minutit) pärast lahjendamist 20...50 ml füsioloogilise soolalahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega või lühiajalise infusioonina (20...30 minutit) pärast lahjendamist 125 ml füsioloogilise soolalahuse või 50 mg/ml (5%) glükoosilahusega. Manustamisele peab alati järgnema veeni loputamine vähemalt 250 ml isotoonilise lahusega.

Vinorelbin „Ebewe” tuleb kindlasti manustada ainult veeni. Väga oluline on enne ravimi manustamist veenduda, et kanüül on õigesti paigaldatud. Kui Vinorelbin „Ebewe” infiltreerub manustamise ajal ümbritsevasse koesse, võivad tekkida märkimisväärsed ärritusnähud. Sellisel juhul peab infusiooni katkestama, loputama veeni füsioloogilise soolalahusega ja allesjäänud annuse manustama teise veeni. Ekstrasatsioonil korral võib flebiidi riski vähendamiseks manustada intravenoosselt glükokortikoide.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

524206

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2023