

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vinorelbine Accord, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 10 mg vinorelbiini (tartraadina).

Üks 1 ml viaal sisaldab 10 mg vinorelbiini (tartraadina).

Üks 5 ml viaal sisaldab 50 mg vinorelbiini (tartraadina).

INN. *Vinorelbinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis ei sisalda silmale nähtavaid osakesi.

pH ligikaudu 3,0...4,0 ja osmolaalsus ligikaudu 30...40 mOsm/kg.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Vinorelbiin on näidustatud täiskasvanutele:

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vinorelbiini tuleb manustada üksnes keemiaravis kogenud arsti järelevalve all.

#### Annustamine

##### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Tavapärane annus monoteraapiaks on 25...30 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna üks kord nädalas.

Kombinatsioonravis on raviskeem määratletud raviprotokolliga. Võib kasutada tavapärast annust (25...30 mg/m<sup>2</sup>), kuid manustamiskordade arvu peab vähendama vastavalt raviskeemile, nt manustades iga kolmanda nädala 1. ja 5. päeval või iga kolmanda nädala 1. ja 8. päeval.

##### Metastaatiline rinnanäärmevähk

Tavapärane annus on 25...30 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna üks kord nädalas.

Maksimaalne talutav annus manustamiskorra kohta: 35,4 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta.

Maksimaalne koguannus manustamiskorra kohta: 60 mg.

## **Eakad**

Eakate patsientide ravivastuses ei ole kliiniliselt olulisi erisusi täheldatud, kuigi mõnede patsientide suurenenud tundlikkust ei saa välistada. Patsiendi vanus ei muuda vinorelbiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

## **Annuse kohandamine**

Vinorelbiini metabolism ja kliirens on enamasti hepaatilised: ainult 18,5% eritub muutumatul kujul uriiniga. Puuduvad prospektiivsed uuringud, mis viitaks toimeaine muutunud metabolismile farmakodünaamika tõttu, selleks, et anda suuniseid vinorelbiini annuse vähendamiseks maksa- või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

### **Maksafunktsiooni kahjustus**

Vinorelbiini farmakokineetika ei ole mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel muutunud. Sellest hoolimata on soovitatav ettevaatusabinõuna kasutada vähendatud annust 20 mg/m<sup>2</sup> ning hoolega jälgida raske maksakahjustusega patsientide hematoloogilisi parameetreid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### **Neerufunktsiooni kahjustus**

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vinorelbiini annuse vähendamine farmakokineetilisel õigustatud.

## **Lapsed**

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ning noorukitel ei ole uuritud, mistõttu manustamist ei soovitata.

## **Manustamisviis**

***Ainult intravenooseks manustamiseks.*** Rangelt intravenoosseks manustamiseks pärast sobivat lahjendamist.

Intratekaalne kasutamine on vastunäidustatud.

### ***Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist ja käsitsemist vt lõik 6.6.***

Vinorelbine Accord'i võib manustada aeglase boolussüstena (6...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 füsioloogilise soolalahuse infusioon veeni loputamiseks.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Intratekaalne manustamine on vastunäidustatud.
- Ülitundlikkus toimeaine või teiste *Vinca* alkaloidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- Neutrofiilsete granuloütide arv < 1500/mm<sup>3</sup> või tõsine infektsioon ravi ajal või vahetult enne seda (2 nädala jooksul).
- Trombotsüütide arv alla 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kombinatsioonis kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### **Erihoiatused**

Vinorelbiini tuleb manustada üksnes keemiaravis kogenud arsti järelevalve all.

Vinorelbiini tuleb manustada üksnes intravenoosselt.

Peamine Vinorelbine Accord'i kasutamise seotud risk on vereloomesüsteemi pärssimine, seega tuleb patsienti ravi ajal hoolikalt hematoloogiliselt jälgida (määrata hemoglobiini ja leukotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide sisaldus igal manustamise päeval).

Peamine annust piirav kõrvaltoime on neutropeenia. See toime ei ole kumulatiivne, olles madalaim 7...14 päeva pärast manustamist ja taandub kiiresti 5...7 päeva jooksul. Kui neutrofiilide arv on alla 1500/mm<sup>3</sup> ja/või trombotsüütide arv alla 100 000/mm<sup>3</sup>, tuleb ravi paranemiseni edasi lükata. Kui patsiendil tekivad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid, tuleb patsienti kohe uurida.

#### Ettevaatusabinõud

Eriti hoolikas peab olema ravimi määramisel patsientidele, kellel on anamneesis südame isheemiatõbi (vt lõik 4.8).

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel Vinorelbine Accord'i farmakokineetika ei muutu. Annuse kohandamise kohta selles patsientide erigrupis vt lõik 4.2.

Kuna renaalne eritumine on vähene, puudub farmakokineetiline põhjendus Vinorelbine Accord'i annuse vähendamisele neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Vt lõik 4.2.

Vinorelbine Accord'i ei tohi manustada samaaegselt kiiritusraviga, kui ravivälja kuulub ka maks.

Eriti vastunäidustatud on selle ravimi kasutamine koos kollalapalaviku vaktsiiniga. Samaaegne kasutamine teiste nõrgestatud elusvaktsiinidega ei ole soovitatav.

Vinorelbine Accord'i kombineerimisel CYP3A4 tugevatoimeliste indutseerijatega tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5 „Vinorelbiinile omased koostoimed“). Kombinatsioon fenütoiiniga (ja kõigi teiste tsütotoksiliste ainetega) ja itrakonasooliga (ja kõigi teiste *Vinca* alkaloididega) ei ole soovitatav.

Tuleb rangelt vältida igasugust kontakti silmadega: see võib põhjustada tugevat ärritust ja isegi sarvkesta haavandit, kui ravimit piserdatakse surve all. Kui ravimit satub silma, tuleb silma otsekohe pesta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja võtta ühendust silmarstiga.

Vältimaks bronhospasmi tekkeriski – eriti kombinatsioonravis mitomütsiin C-ga – peab kaaluma asjakohast profülaktikat. Ambulatoorseid patsiente peab nõustama, et düspnoest peab arsti informeerima.

Jaapanlastel on sagedamini teatatud interstiitsiaalsest kopsuhaigusest. Seetõttu on sellel populatsioonil vajalik rakendada erilist tähelepanu.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Kõigile tsütotoksilistele ainetele omased koostoimed**

Kasvajatega kaasneva tromboosiriski suurenemise tõttu kasutatakse sageli antikoagulantravi. Et haiguspuhune koaguleerumise varieerumine on suur ja arvestada tuleb ka koostoimeid suukaudsete antikoagulantide ning vähivastaste kemoterapeutikumide vahel, on nõutav INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste sagedasem jälgimine, kui patsienti otsustatakse ravida suukaudsete antikoagulantidega.

#### **- Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud**

Kollalapalaviku vaktsiin: risk generaliseerunud fataalse vaktsiinahaiguse tekkeks (vt lõik 4.3).

#### **- Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav**

Nõrgestatud elusvaktsiinid (kollalapalaviku vaktsiin vt „Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud“): risk generaliseerunud vaktsiinahaiguse tekkeks, mis võib lõppeda surmaga. See risk on suurenenud patsientidel, kelle immuunsus on juba vähenenud olemasoleva haiguse tõttu. Soovitatav on kasutada inaktiveeritud vaktsiini, kui see on olemas (poliomüeliit) (vt lõik 4.4).

Fenütoiin: esineb risk krampihoogude ägenemiseks, sest tsütotoksilise ravimi mõjul on vähenenud fenütoini imendumine seedetraktist või risk tsütotoksilise ravimi toksilisuse suurenemiseks või toime nõrgenemiseks, sest fenütoini mõjul suureneb tsütotoksilise ravimi metabolism maksas.

- Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Tsüklosporiin, takroliimus: ülemäärane immuunsupressioon koos lümfoproliferatsiooni riskiga.

*Vinca* alkaloidide spetsiifilised koostoimed:

- Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Itrakonasool: *Vinca* alkaloidide neurotoksilisuse suurenemine, mille põhjuseks on nende metabolismi vähenemine maksas.

- Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

Mitomütsiin C: bronhospasmi ja düspnoe risk on suurenenud. Harvadel juhtudel on täheldatud interstitsiaalset pneumooniat.

*Vinca* alkaloidid on tuntud P-glükoproteiini substraadid ning spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud, mistõttu tuleb rakendada ettevaatust Vinorelbine Accord'i kombineerimisel selle membraanitransporteri tugevate modulaatoritega. Samaaegne kasutamine koos transportvalgu inhibiitoritega (nt ritonaviir, klaritromütsiin, tsüklosporiin, verapamiil, kinidiin) või indutseerijatega (vt CYP3A4 indutseerijate loetelu) võib mõjutada vinorelbiini kontsentratsiooni.

### **Vinorelbiinile omased koostoimed**

Vinorelbine Accord'i kombineerimine teiste teadaolevalt luuüdile toksiliselt mõjuvate ravimitega võib ägestada müelosuppressantide kõrvaltoimeid.

Kuna Vinorelbine Accord'i metabolismis osaleb põhiliselt CYP3A4, võib vinorelbiini kombineerimisel selle isoensüümi tugevate inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon) vinorelbiini sisaldus veres suureneada ning kombineerimisel selle isoensüümi tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, naistepuna) võib vinorelbiini sisaldus veres väheneda.

Vinorelbine Accord'i kombineerimisel tsisplatiiniga mitme ravitsükli jooksul ei teki vastastikust farmakokineetilist koostoimet. Kuid Vinorelbine Accord'i kasutamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga tekib granulotsütopeenia sagedamini kui Vinorelbine Accord'i kasutamisel ainsa ravimina.

Intravenoosse vinorelbiini ja lapatiniibi samaaegsel kasutamisel ühes I faasi kliinilises uuringus täheldati 3. ja 4. astme neutropeenia esinemissageduse suurenemist. Selles uuringus oli intravenoosse vinorelbiini soovitatav annus 3 nädalat kestnud raviskeemis esimesel ja kaheksandal päeval 22,5 mg/m<sup>2</sup> kombinatsioonis igapäevaselt manustatava lapatiniibiga annuses 1000 mg. Sellist tüüpi kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### **Rasedus**

Vinorelbiini kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe andmeid. Loomkatsed on näidanud embrüotoksilisust ja teratogeensust (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmete ja ravimi farmakoloogilise toime põhjal arvatakse, et ravim põhjustab raseduse ajal manustades tõsiseid sünnidefekte.

Vinorelbiin on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ravi ajal vinorelbiiniga ei tohi naised rasestuda.

Kui raseda patsiendi seisund on eluohtlik, on enne ravi vajalik meditsiiniline konsultatsioon, millega teavitatakse rasedusaegse ravi riskidest sündimata lapsele.

Kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb kaaluda geneetilise konsultatsiooni võimalust.

### **Fertiilses eas naised**

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni kolm kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

### Imetamine

Ei ole teada, kas vinorelbiin eritub inimese rinnapiima. Vinorelbiini eritumise kohta piima ei ole loomkatseid läbi viidud. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada, seetõttu tuleb imetamine lõpetada enne ravi alustamist vinorelbiiniga (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Vinorelbiinil võib olla genotoksiline toime. Seetõttu ei soovitata vinorelbiiniga ravitud meestel eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuu (minimaalselt 3 kuu) jooksul pärast ravi lõppu. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusat kontratseptsiooni. Vinorelbiini ravi järgse võimaliku püsiva viljatuse tõttu on soovitatav kaaluda sperma konserveerimise võimalust enne ravi.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Farmakodünaamilisele profiilile tuginedes ei mõjuta vinorelbiin auto juhtimise ega masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb vinorelbiiniga ravitud patsientidel olla ettevaatlik ja arvestada ravimi mõningate kõrvaltoimetega.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed, mis esinesid üksikjuhtudest sagedamini, on esitatud allpool organsüsteemi klasside ning esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel); vastavalt MedDRA esinemissageduste konventsioonile ja organsüsteemide klassifikatsioonile.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on luuüdi supressioon koos neutropeeniaga, aneemia, neuroloogilised häired, seedetrakti toksilisus koos iivelduse, oksendamise, stomatiidi ning kõhukinnisusega; maksafunktsiooni analüüsitulemuste mööduv suurenemine, alopeetsia ja lokaalne flebiit.

Turuletulekujärgsest kogemusest ja kliinilistest uuringutest kogutud täiendavad kõrvaltoimed on lisatud esinemissagedusega „teadmata“ vastavalt MedDRA klassifikatsioonile.

Üksikasjalik teave kõrvaltoimete kohta:

Kõrvaltoimeid on kirjeldatud vastavalt WHO klassifikatsioonile (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).

### Infektsioonid ja infestatsioonid

*Sage:* kerge kuni mõõdukas ja tavaliselt sobiva raviga taanduv bakteriaalne, viiruslik või seeninfektsioon erinevates kohtades (hingamisteed, kuseteed, seedetrakt jne).

*Aeg-ajalt:* raske sepsis mõnikord koos muude organite puudulikkusega, septitseemia.

*Väga harv:* komplitseeritud ja mõnikord surmaga lõppev septitseemia.

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

### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga sage:* luuüdi depressioon, mis põhjustab põhiliselt neutropeeniat (G3: 24,3%; G4: 27,8%), mis taandub 5...7 päevaga ja ei kumuleeru aja jooksul; aneemia (G3...4; 7,4%).

*Sage:* trombotsütopeenia (G3...4: 2,5%), harva raske.

*Teadmata:* febriline neutropeenia, pantotsütopeenia, leukopeenia (G1...4).

### Immuunsüsteemi häired

*Teadmata:* süsteemsed allergilised reaktsioonid, nt anafülaksia, anafülaktiline šokk või anafülaktoidset

tüüpi reaktsioon.

#### Endokriinsüsteemi häired

*Teadmata:* antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

*Harv:* raske hüponatreemia.

*Teadmata:* isutus.

#### Närvisüsteemi häired

*Väga sage:* neuroloogilised häired (G3...4: 2,7%), kaasa arvatud süva kõõlusreflekside kadumine. Pärast pikaajalist keemiaravi on teatatud alajäsemete nõrkusest.

*Aeg-ajalt:* raske paresteesia koos sensoorsete ja motorsete sümptomitega. Need toimed on üldiselt pöörduvad.

*Teadmata:* peavalu, pearinglus, ataksia, pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroom.

#### Südame häired

*Harv:* südame isheemiatõbi (stenokardia, mõnikord surmaga lõppenud müokardiinfarkt).

*Väga harv:* tahhükardia, südamepekslemine ja südame rütmihäired.

*Teadmata:* südamepuudulikkus.

#### Vaskulaarsed häired

*Aeg-ajalt:* arteriaalne hüpotensioon, arteriaalne hüpertensioon, nahaõhetus ja perifeerne külmatunne.

*Harv:* raske hüpotensioon, kollaps.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Aeg-ajalt:* nagu teistegi *Vinca* alkaloidide puhul, võivad seoses *Vinorelbine Accord*'i kasutamisega tekkida düspnoe ja bronhospasm.

*Harv:* on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest, mis on mõnikord lõppenud surmaga.

*Teadmata:* kõha (G1...2), äge respiratoorse distressi sündroom, mõnikord surmaga lõpev, kopsuemboolia.

#### Seedetrakti häired

*Väga sage:* stomatiit (G1...4: 15% *Vinorelbine Accord*'i kasutamisel ainsa ravimina). Iiveldus ja oksendamine (G1...2: 30,4% ja G3...4: 2,2%); nende esinemist võib vähendada antiemeetiline ravi. Põhiline sümptom on kõhukinnisus (G3...4: 2,7%), mis harva progresseerub paralüütiliseks iileuseks *Vinorelbine Accord*'i kasutamisel ainsa ravimina ja (G3...4: 4,1%) *Vinorelbine Accord*'i kombineerimisel teiste keemiaravi ravimitega.

*Sage:* kõhulahtisus, tavaliselt kerge kuni mõõdukas.

*Harv:* paralüütiline iileus, ravi võib jätkata pärast soolte normaalse peristaltika taastumist. On teatatud pankreatiidist.

*Teadmata:* seedetrakti verejooks, tugev kõhulahtisus, kõhuvalu.

#### Maksa ja sapiteede häired

*Väga sage:* maksafunktsiooni analüüsides näitajate mööduv tõus (G1...2) ilma kliiniliste sümptomiteta (ASAT 27,6% ja ALAT 29,3%).

*Teadmata:* maksakahjustus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga sage:* alopeetsia, tavaliselt kerge (G3...4: 4,1% *Vinorelbine Accord*'i kasutamisel ainsa keemiaravi ravimina).

*Harv:* *Vinorelbine Accord*'i kasutamisel on teatatud generaliseerunud nahareaktsioonidest.

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

### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

*Sage:* artralgia, sealhulgas lõualuuvalu; müalgia.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Väga sage:* süstekoha reaktsioonid, sh erütem, põletustunne, veenide värvuse muutus ja paikne flebiit (G3...4: 3,7% Vinorelbine Accord'i kasutamisel ainsa keemiaravi ravimina).

*Sage:* Vinorelbine Accord'iga ravitud patsientidel on teatatud asteeniast, väsimusest, palavikust, valust erinevates piirkondades, sh valust rindkeres ja kasvaja piirkonnas.

*Harv:* on teatatud paiksest nekroosist. Neid toimeid vähendab veenikanüüli või -kateetri õige paigaldamine ja veeni hoolikas loputamine pärast ravimi manustamist.

*Teadmata:* külmavärinad (G1...2).

### Uuringud

*Teadmata:* kehakaalu kaotus.

### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Vinorelbine Accord'i üleannustamine võib põhjustada luuüdi hüpoplaasiat, millega mõnikord kaasnevad infektsioon, palavik ja paralüütiline iileus.

### Vältimatu abi

Tuleb alustada üldist toetavat ravi koos vereülekande ja laia toimespektriga antibiootikumidega, vastavalt arsti hinnangule.

### Antidoot

Vinorelbine Accord'i üleannustamisele teadaolev antidoot puudub.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained. Taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, igihalja (*Vinca*) alkaloidid ja analoogid, ATC-kood: L01CA04.

Vinorelbiniin on *Vinca* alkaloidide rühma kuuluv antineoplastiline ravim, kuid erinevalt kõigist teistest *Vinca* alkaloididest on vinorelbiniin katarantiini variant teistsuguse struktuuriga. Molekuli tasandil mõjutab see tubuliini dünaamilist tasakaalu raku mikrotuubulite struktuuris.

Vinorelbiniin pärsib tubuliini polümerisatsiooni ja seondub eelistavalt mitootiliste mikrotuubulitega, kahjustades aksonaalseid mikrotuubuleid ainult suurtes kontsentratsioonides. Tubuliini spiralisermist indutseeritakse vähem kui vinkristiini mõjul. Vinorelbiniin blokeerib mitoosi G2-M juures, põhjustades rakkude suuremist vahepeelses faasis või järgmises mitoosis.

Vinorelbiniini ohutust ja efektiivsust lastel ei ole veel täielikult kindlaks tehtud. II faasi üksikgrupiga uuringus 33 ja 46 lapsespatsiendil, kellel oli diagnoositud korduvaid soliidtuumoreid, sh rabdomüosarkoom, teiste pehmete kudede sarkoom, Ewingi sarkoom, liposarkoom, sünoviaalsarkoom, fibrosarkoom, kesknärvisüsteemi vähkkasvaja, osteosarkoom ja neuroblastoom, manustati

intravenoosselt vinorelbiini annuseid 30 kuni 33,75 mg/m<sup>2</sup> 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

Vinorelbiini farmakokineetilisi omadusi on hinnatud veres.

### Jaotumine

Jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on suur, keskmiselt 21,2 l/kg (vahemik: 7,5...39,7 l/kg), mis näitab ulatuslikku jaotumist kudedes.

Seondumine plasmavalkudega on vähene (13,5%), kuid seondumine vererakkudega tugev. Kogu veres seonduvast vinorelbiinist seondus trombotsüütidega 78% ja lümfotsüütidega 4,8%.

Nagu näitavad kirurgilised kopsubiopsiad, vinorelbiini omastatakse oluliselt kopsudes, kus selle kontsentratsioon oli kuni 300 korda kõrgem kui seerumis. Kesknärvisüsteemis vinorelbiini ei leitud.

### Biotransformatsioon

Kõik vinorelbiini metaboliidid moodustuvad tsütokroom P450 alavormi CYP3A4 vahendusel, välja arvatud 4-O-deatsetüülvinorelbiin, mis moodustub tõenäoliselt karboksüülesterasaaside vahendusel. 4-O-deatsetüülvinorelbiin on ainus aktiivne ja peamine veres leitud metaboliit.

Sulfoon- ega glükuroonhappe konjugaate ei ole leitud.

### Eritumine

Vinorelbiini keskmine lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi. Kliirens verest on kõrge, lähenedes maksa verevoolule, ning see on keskmiselt 0,72 l/h/kg (vahemik: 0,32...1,26 l/h/kg). Eliminatsioon neerude kaudu on vähene (< 20% manustatud intravenoosset annusest) ja põhiliselt elimineerub lähteaine.

Nii metaboliidid kui muutumatul kujul vinorelbiin, mis on põhiline väljuv ühend, erituvad põhiliselt sapiga.

## Patsientide erirühmad

### Neeru- või maksakahjustus

Neerude funktsioonihäire mõju vinorelbiini jaotumisele ei ole hinnatud.

Kuid vähese neerude kaudu elimineerumise tõttu ei ole annuse vähendamine kahjustunud neerufunktsiooni korral vajalik.

Esimeses uuringus uuriti maksakahjustuse mõju vinorelbiini farmakokineetikale. See uuring viidi läbi rinnanäärmevähist põhjustatud maksa metastaasidega patsientidega ning selle tulemusena järeldati, et vinorelbiini keskmise kliirensi muutumist täheldati ainult sel juhul, kui oli haaratud üle 75% maksast.

Maksa funktsioonihäiretega vähipatsientidega viidi läbi I faasi farmakokineetiline annuse kohandamise uuring: 6 mõõduka funktsioonihäirega patsiendi (bilirubiin < 2 x ULN (normi ülempiir) ja transaminaasid < 5 x ULN) ravis kasutati annust kuni 25 mg/m<sup>2</sup> ja 8 raske funktsioonihäirega patsiendi (bilirubiin > 2 x ULN ja/või transaminaasid > 5 x ULN) ravis annust kuni 20 mg/m<sup>2</sup>. Nende kahe patsiendirühma keskmine kliirens oli kokkuvõttes sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientide omaga. Seepärast mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel vinorelbiini farmakokineetika ei muutu.

Hoolimata sellest soovitatakse raske maksakahjustusega patsientidel ettevaatusabinõuna kasutada vähendatud annust 20 mg/m<sup>2</sup> ja jälgida hoolikalt hematoloogilisi parameetreid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

**Eakad patsiendid:** Vinorelbine Accord'i uuring mitteväikerakk-kopsuvähiga eakatel patsientidel (≥ 70 aastat) näitas, et vanus vinorelbiini farmakokineetikat ei mõjuta. Kuid arvestades, et eakad patsiendid on nõrgad, tuleb Vinorelbine Accord'i annuse suurendamisel siiski rakendada ettevaatust (vt lõik 4.2).



## **Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed**

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Piirav kõrvaltoime loomadel on luuüdi depressioon. Vinorelbini põhjustas aneuploidsust ja polüploidsust loomkatsetes.

Võib eeldada, et vinorelbini on ka inimesele genotoksiline (põhjustada aneuploidsust ja polüploidsust).

Kartsinogeensuse uuringute tulemused rottidel ja hiirtel olid negatiivsed, kuid uuriti ainult väikeste annuste mõju.

Reproduktiivsusuuringutes loomadega täheldati toimet subterapeutiliste annuste korral. Täheldati embrüo- ja fetotoksilisust, nt intrauteriinsu arengu peetust ja hilinenud luustumist. Emasloomale toksiliste annuste korral täheldati teratogeenset toimet (selgroolülite kokkukasvamine, puuduvad roided). Lisaks vähenesid spermatogenees ja sekretsioon eesnäärmes ja seemnepõiekestes, kuid fertiilsus rottidel ei langenud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Vinorelbine Accord'i ei tohi lahjendada leeliseliste lahustega (sadestumisoht).

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata pakend: 2 aastat.

#### *Lahjendamise järgne kõlblikkusaeg*

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Kui pakendi avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Mitte lasta külmuda.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Vinorelbine Accord on pakendatud I tüüpi värvitusse klaasviaali, mis on suletud bromobutüülist kummikorgiga ja kaetud sinise eemaldatava alumiiniumümbrisega.

Vinorelbine Accord on saadaval:

viaal - 1 tk - 1 ml

viaal - 1 tk - 5 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Vinorelbine Accord'i süstelahust tohivad ette valmistada ja manustada ainult väljaõppinud töötajad.

Rasedad personaliliikmed peavad vältima ravimiga kokkupuudet.

Töötaja peab kasutama asjakohaseid kaitsevahendeid, kaitseprille, ühekordselt kasutatavaid kindaid, näomaski ja ühekordselt kasutatavat põlle. Süstlaid ja infusioonikomplekte tuleb käsitseada ettevaatusega, et vältida leket (soovitatakse kasutada *Luer-lock* süsteeme). Väljaheiteid ja oksid tuleb käsitseada ettevaatusega.

Maha voolanud ja lekkinud preparaat tuleb ära pühkida. Silma sattumist peab rangelt vältima. Silma sattumise korral peab silma otsekohe pesema rohke füsioloogilise soolalahusega. Lõpetamisel peab kõik pinnad, mis ravimiga kokku puutusid, hoolikalt puhastama ning pesema käsi ja nägu.

Vinorelbine Accord sobib tavalisest klaasist viaalide, PVC kottide, vinüülatsetaadist kottide või PVC toruga infusioonikomplektidega.

Vinorelbine Accord'i võib manustada aeglase boolussüstena (6...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 füsioloogilise soolalahuse infusioon veeni loputamiseks.

Vinorelbine Accord'i tohib manustada ainult intravenoosselt. On väga oluline teha kindlaks, et kanüül on veeni õigesti paigaldatud, enne kui süstimist alustatakse. Kui Vinorelbine Accord infiltreerub veeni manustamise ajal ümbritsevasse koesse, võivad tekkida märkimisväärsed ärritusnähud. Sellisel juhul peab infusiooni katkestama, loputama veeni füsioloogilise soolalahusega ja allesjäänud annus tuleb manustada teise veeni. Ekstravasatsiooni korral peab manustama glükokortikoide intravenoosselt, et vähendada flebiidi ohtu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

924316

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2023