

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vinorelbin Labormed 20 mg, kapsula, meka
Vinorelbin Labormed 30 mg, kapsula, meka
Vinorelbin Labormed 80 mg, kapsula, meka

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 27,70 mg vinorelbin tartarata što odgovara 20 mg vinorelbina.
Jedna kapsula, meka sadrži 41,55 mg vinorelbin tartarata što odgovara 30 mg vinorelbina.
Jedna kapsula, meka sadrži 110,80 mg vinorelbin tartarata što odgovara 80 mg vinorelbina.

Pomoćne supstance s poznatim efektom

Jedna kapsula, meka koja sadrži 20 mg vinorelbina sadrži 38,439 mg sorbitola.
Jedna kapsula, meka koja sadrži 30 mg vinorelbina sadrži 59,850 mg sorbitola.
Jedna kapsula, meka koja sadrži 80 mg vinorelbina sadrži 99,905 mg sorbitola.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Vinorelbin Labormed 20 mg kapsula, meka: ovalna, svijetlosmeđa meka kapsula, dimenzija 11x7 mm ispunjena prozirnom, bezbojnom do blago žutom tečnošću.

Vinorelbin Labormed 30 mg kapsula, meka: duguljasta, roza meka kapsula, dimenzija 18x6 mm ispunjena prozirnom, bezbojnom do blago žutom tečnošću.

Vinorelbin Labormed 80 mg kapsula, meka: duguljasta, blijedožuta meka kapsula, dimenzija 21x8 mm ispunjena prozirnom, bezbojnom do blago žutom tečnošću.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vinorelbin Labormed je indiciran kod odraslih za:

- liječenje uznapredovalog raka pluća ne-malih ćelija kao monoterapija ili u kombinaciji s drugom hemoterapijom;
- adjuvantno liječenje raka pluća ne-malih ćelija u kombinaciji s hemoterapijom na bazi platine;
- liječenje uznapredovalog raka dojke kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim hemoterapeuticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Kao monoterapija, preporučeni režim je:

Prve tri primjene

60 mg/m² površine tijela, jedanput sedmično.

Sljedeće primjene

Nakon treće primjene, preporučeno je povećati dozu vinorelbina na 80 mg/m² jednom sedmično, osim kod pacijenata kojima je broj neutrofila pao jednom <500/mm³ ili nekoliko puta između 500 i 1.000/mm³ tokom prve tri primjene od 60 mg/m².

Broj neutrofila tokom prve tri primjene od 60 mg/m ² /sedmično	Neutrofili >1.000	Neutrofili ≥500 i <1.000 (1 epizoda)	Neutrofili ≥500 i <1.000 (2 epizode)	Neutrofili <500
Preporučena doza kod četvrte primjene	80	80	60	60

Prilagođavanje doze

Za svaku planiranu primjenu od 80 mg/m², ukoliko je broj neutrofila ispod 500/mm³ ili je više od jedanput bio između 500 i 1.000/mm³, primjenu bi trebalo odgoditi do oporavka i dozu smanjiti sa 80 na 60 mg/m² sedmično tokom sljedeće tri primjene.

Broj neutrofila poslije četvrte primjene od 80 mg/m ² /sedmično	Neutrofili >1.000	Neutrofili ≥500 i <1.000 (1 epizoda)	Neutrofili ≥500 i <1.000 (2 epizode)	Neutrofili <500
Preporučena doza počevši od sljedeće primjene	80		60	

Moguće je ponovno povećati dozu sa 60 na 80 mg/m² sedmično ukoliko broj neutrofila nije pao ispod 500/mm³ ili je više od jedanput bio između 500 i 1.000/mm³ tokom tri primjene od 60 mg/m² prema pravilima primjene prethodno navedenim za prve tri primjene.

Za kombinaciju režima, doza i raspored primjene bit će prilagođeni protokolu liječenja.

Klinička ispitivanja su pokazala da oralna doza od 80 mg/m² odgovara dozi od 30 mg/m² intravenskog oblika, a 60 mg/m² odgovara intravenskoj dozi od 25 mg/m².

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

Kapsule različite jačine (20, 30, 80 mg) su dostupne kako bi se odabrala pogodna kombinacija za pravu dozu.

Tabela u nastavku daje dozne zahtjeve u odnosu na površinu tijela (eng. *BSA- body surface area*).

	60 mg/m ²	80 mg/m ²
BSA (m ²)	Doza (mg)	Doza (mg)
0,95 do 1,04	60	80
1,05 do 1,114	70	90
1,15 do 1,24	70	100
1,25 do 1,34	80	100
1,35 do 1,44	80	110
1,45 do 1,54	90	120
1,55 do 1,64	100	130
1,65 do 1,74	100	140
1,75 do 1,84	110	140
1,85 do 1,94	110	150
≥1,95	120	160
Kod pacijenata sa BSA ≥ 2 m ² ukupna doza nikada ne smije prelaziti 120 mg po sedmici za 60 mg/m ² i 160 mg po sedmici za 80 mg/m ² .		

Način primjene

Lijek Vinorelbin Labormed meke kapsule se mora primijeniti isključivo peroralnim putem.

Lijek Vinorelbin Labormed meke kapsule se mora progutati cijeli sa vodom, bez žvakanja, sisanja ili otapanja kapsule. Preporučeno je kapsulu primijeniti uz hranu.

Osobe starije životne dobi

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kod djece nije utvrđena, te se iz tog razloga primjena ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

Pacijenti s oštećenjem funkcije jetre

Vinorelbin Labormed može biti primijenjen u standardnoj dozi od 60 mg/m²/sedmično kod pacijenata s blagim oštećenjem jetre (bilirubin <1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza [ALT] i/ili aspartat transaminaza (AST) između 1,5 i 2,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti).

Kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, neovisno od vrijednosti alanin transaminaze [ALT] i/ili aspartat transaminaze [AST]), Vinorelbin Labormed treba primijeniti u dozi od 50 mg/m²/sedmično.

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

Pacijenti s oštećenjem funkcije bubrega

S obzirom na nizak nivo izlučivanja putem bubrega, nema farmakokinetičke osnove za sniženje doze lijeka Vinorelbin Labormed meke kapsule kod pacijenata s insuficijencijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Posebne upute za rukovanje pogledajte u nastavku (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili druge vinka alkaloide ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1;
- bolesti koje znatno utiču na apsorpciju;
- značajan operativni zahvat na želucu ili tankom crijevu u anamnezi;
- broj neutrofila <1.500/mm³ ili teška trenutna ili nedavna infekcija (unutar 2 sedmice);
- broj trombocita <100.000/mm³;
- dojenje (vidjeti dio 4.6);
- pacijenti kojima je potrebna dugotrajna terapija kiseonikom;
- u kombinaciji sa vakcinom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Posebna upozorenja

Lijek Vinorelbin Labormed kapsula, meka treba propisati ljekar s iskustvom u primjeni hemoterapije i sa uslovima ustanove za praćenje citotoksičnih lijekova.

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

U slučaju da je kapsula prerezana ili oštećena, budući da je tečnost kojom je ispunjena iritans, može izazvati oštećenja ukoliko dođe u dodir s kožom, sluznicom ili očima. Oštećene kapsule ne smiju se progutati i treba ih vratiti u apoteku, bolnicu ili ljekaru kako bi bile ispravno uništene. Ukoliko dođe do bilo kakvog kontakta, potrebno je temeljno ispiranje vodom ili (poželjno) fiziološkom otopinom.

U slučaju da dođe do povraćanja unutar nekoliko sati nakon uzimanja lijeka, ne uzimati lijek ponovno. Potporna terapija (kao što je metohlopramid ili 5HT₃ antagonisti, npr. ondansetron ili granisetron) može umanjiti tu pojavu (vidjeti dio 4.5).

Vinorelbin Labormed kapsula, meka povezane su s većom incidencijom mučnine / povraćanja od intravenskog oblika. Preporučuje se primarna profilaksa antiemetikima i uzimanje sa hranom jer je ovo pokazalo da umanjuje pojavu mučnine i povraćanja (pogledajte dio 4.2).

Pacijentima koji istovremeno primaju morfin ili druge opioidne analgetike preporučuje se primjena laksativa i pažljivo praćenje crijevne pokretljivosti. Propisivanje laksativa može biti opravdano kod pacijenata s prethodnom anamnezom zatvora.

Tokom terapije mora se provoditi pomno hematološko praćenje (određivanje nivoa hemoglobina i broja leukocita, neutrofila i trombocita na dan svake nove primjene).

Doziranje je potrebno odrediti prema hematološkom statusu:

- Ako je broj neutrofila ispod $1.500/\text{mm}^3$ i/ili broj trombocita ispod $100.000/\text{mm}^3$, liječenje se treba odgoditi do oporavka.
- Za postepeno povećavanje doze sa 60 na 80 mg/m^2 sedmično nakon treće primjene: vidjeti dio 4.2.
- Za primjene od 80 mg/m^2 , ako je broj neutrofila ispod $500/\text{mm}^3$ ili je više od jedanput bio između 500 i $1.000/\text{mm}^3$, terapija se treba odgoditi do oporavka. Primjenu je potrebno ne samo odgoditi nego i dozu smanjiti na 60 mg/m^2 sedmično. Moguće je ponovno povećavanje doze sa 60 na 80 mg/m^2 sedmično (vidjeti dio 4.2).

Tokom kliničkih ispitivanja u kojima je terapija započeta dozom od 80 mg/m^2 , nekoliko pacijenata razvilo je teške neutropenijske komplikacije, uključujući i one sa slabim funkcionalnim stanjem.

Iz tog razloga se preporučuje terapiju započeti dozom od 60 mg/m^2 postepeno je povećavajući na 80 mg/m^2 , ukoliko se ta doza dobro podnosi (vidjeti dio 4.2).

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

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Pacijenti s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

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

Mjere opreza pri upotrebi lijeka

Savjetuje se poseban oprez prilikom propisivanja lijeka pacijentima sa:

- ishemijskom bolesti srca u anamnezi (vidjeti dio 4.8),
- slabim funkcionalnim stanjem.

Lijek Vinorelbin Labormed kapsula, meka se ne smije primjenjivati istovremeno s radioterapijom, ako područje terapije uključuje jetru.

Ovaj lijek je naročito kontraindikovano sa vakcinom protiv žute groznice, te se istovremena primjena sa živim atenuiranim vakcinama ne preporučuje (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez prilikom kombinovanja lijeka Vinorelbin Labormed kapsula, meka i snažnih inhibitora ili induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5), a njegova kombinacija s fenitoinom (poput svih citotoksičnih lijekova) i itakonazolom (poput svih vinka alkaloida) se ne preporučuje.

Oralni vinorelbin je ispitivan kod pacijenata s oštećenjem jetre u sljedećim dozama:

- 60 mg/m^2 kod pacijenata s blagim oštećenjem jetre (bilirubin $<1,5$ puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza (ALT) i/ili aspartat transaminaza (AST) između $1,5$ i $2,5$ puta od gornje granice normalne vrijednosti);
- 50 mg/m^2 kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre (bilirubin između $1,5$ i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, nezavisno od vrijednosti alanin transaminaze [ALT] i/ili aspartat transaminaze [AST]).

Sigurnost i farmakokinetika vinorelbina nisu bile promijenjene kod ovih pacijenata pri ispitivanim dozama.

Oralni vinorelbin nije ispitivan kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre, te se iz toga razloga se primjena kod tih pacijenata ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

S obzirom na nizak nivo izlučivanja putem bubrega, nema farmakokinetičke osnove za sniženje doze lijeka Vinorelbin Labormed meke kapsule kod pacijenata s poremećajem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena je kontraindicirana

Vakcina protiv žute groznice: kao i kod svih citotoksičnih lijekova, postoji rizik od fatalne generalizirane bolesti uzrokovane vakcinom (vidjeti dio 4.3)

Istovremena primjena se ne preporučuje

Živa atenuirana vakcina: (za vakcinu protiv žute groznice, istovremena primjena je kontraindicirana) kao i kod svih citotoksičnih lijekova, postoji rizik od generalizirane bolesti uzrokovane vakcinom, koja može biti smrtonosna. Ovaj rizik je povećan kod pacijenata koji su već imunosuprimirani zbog podležće bolesti. Preporučuje se korištenje inaktivirane vakcine kada postoji (npr. poliomijelitis) (vidjeti dio 4.4).

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

Itrakonazol: kao i kod ostalih vinka alkaloida, pojačana neurotoksičnost vinka alkaloida zbog smanjenja hepatičkog metabolizma.

Istovremena primjena koju treba uzeti u obzir

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

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

Ciklosporin, takrolimus: pojačana imunosupresija s rizikom limfoproliferacije.

Budući da su vinka alkaloidi poznati kao supstrati P-glikoproteina, a u nedostatku specifičnog ispitivanja, potreban je oprez kada se kombinuje lijek Vinorelbin Labormed meke kapsule s jakim modulatorima ovog membranskog transportera.

Kombinacija lijeka Vinorelbin Labormed kapsula, meka sa drugim lijekovima s poznatim toksičnim efektom na koštanu srž vjerovatno će dovesti do egzacerbacije nuspojava, naročito mijelosupresivnih nuspojava.

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

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

Antiemetici kao što su 5HT₃ antagonisti (npr. ondansetron, granisetron) ne mijenjaju farmakokinetiku lijeka Vinorelbin Labormed meke kapsule (vidjeti dio 4.4).

Sugerirano je povećanje incidencije neutropenije stepena 3/4 kad su intravenski bili primijenjeni vinorelbin i lapatinib u jednom kliničkom ispitivanju faze I. U ovom ispitivanju, preporučena doza

intravenski primijenjenog vinorelbina u 3-sedmičnom režimu, 1. i 8. dan bila je 22,5 mg/m² kad se kombinovalo s lapatinibom od 1000 mg dnevno. Ovu vrstu kombinacije potrebno je primjenjivati s oprezom.

Primjena antikoagulantne terapije: Ukoliko je odlučeno istovremeno liječiti pacijenta oralnim antikoagulansima, zahtijeva se pojačana učestalost praćenja INR (engl. *International Normalised Ratio*) zbog visoke intraindividualne varijabilnosti koagulabilnosti zbog bolesti, te moguće interakcije između oralnih antikoagulanasa i citotoksičnih lijekova.

Hrana ne utiče na farmakokinetiku vinorelbina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Vinorelbin Labormed se iz tog razloga ne smije koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist očito nadmašuje potencijalne rizike. Ako tokom liječenja dođe do trudnoće, pacijenticu je potrebno obavijestiti o rizicima za nerođeno dijete i potrebno ju je pažljivo pratiti. Neophodno je razmotriti mogućnost genetičkog savjetovanja.

Žene u reproduktivnoj dobi i kontracepcija kod muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala vinorelbina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi trebaju koristiti efikasnu kontracepciju tokom terapije vinorelbinom i još 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarci trebaju koristiti efikasnu kontracepciju tokom liječenja vinorelbinom i još 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

S obzirom da je vinorelbin genotoksičan, osobama koje žele začeti dijete nakon terapije preporučuje se i genetsko savjetovanje.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vinorelbin u majčino mlijeko. Izlučivanje vinorelbina u mlijeko nije ispitivano u studijama na životinjama.

Rizik za dojenče ne može biti isključen tako da dojenje mora biti prekinuto prije terapije sa vinorelbinom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Muškarcima koji se liječe lijekom Vinorelbin Labormed savjetuje se da ne ostvaruju oćinstvo tokom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Prije početka liječenja preporučuje se savjetovanje o pohranjivanju (krioprezervaciji) sperme, zbog mogućnosti nepovratne neplodnosti kao posljedice liječenja vinorelbinom.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama, ali na osnovu farmakodinamičkog profila, vinorelbin ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Međutim, potreban je oprez kod pacijenata koji su koristili terapiju vinorelbinom s obzirom na neke nuspojave lijeka (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Ukupna prijavljena učestalost nuspojava utvrđena je kliničkim ispitivanjima kod 316 pacijenata (132 pacijenta s rakom pluća ne-malih ćelija [engl. *Non-small cell lung carcinoma*, NSCLC] i 184 pacijenta s rakom dojke koji su primali vinorelbin prema preporučenom režimu (prve tri primjene u dozi od 60 mg/m²/sedmično, te nakon toga 80 mg/m²/sedmično).

Nuspojave su navedene u nastavku prema organskom sistemu i učestalosti.

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

Nuspojave su opisane koristeći NCI CTC (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* - Nacionalni institut za rak, Zajednički kriteriji toksičnosti)

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1.000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$
Vrlo rijetko	$< 1/10.000$
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Nuspojave povezane s korištenjem lijeka Vinorelbin Labormed kapsula, meka:

Podaci prije stavljanja lijeka u promet:

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

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet:

Lijek Vinorelbin Labormed kapsula, meka se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim hemoterapeutcima kao što su cisplatin ili kapecitabin.

Najčešći organski sistemi uključeni nakon stavljanja lijeka u promet su: „Poremećaji krvi i limfnog sistema”, „Poremećaji probavnog sistema” i „Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene”. Ovi podaci su u skladu s podacima prije stavljanja lijeka u promet.

Infekcije i infestacije

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Endokrini poremećaji

- Nepoznato: Nepravilna sekrecija antidiuretskog hormona (SIADH)

Poremećaji metabolizma i prehrane

- Vrlo često: Anoreksija stepen 1-2: 34.5%; 3-4: 4.1%.

Nepoznato: Teška hiponatremija.

Psihijatrijski poremećaji

Često: Nesanica: stepen 1-2: 2,8%.

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: Neurosenzorni poremećaji stepen 1-2: 11,1% obično ograničeni na gubitak refleksa tetiva i rijetko teški.

Često: Neuromotorni poremećaji stepen 1-4: 9,2%; stepen 3-4: 1,3%.

Glavobolja: stepen 1-4: 4,1%, stepen 3-4: 0,6%.

Omaglica: stepen 1-4: 6%; stepen 3-4: 0,6%.

Poremećaji ukusa: stepen 1-2: 3,8%.

Rijetko: Ataksija stepena 3: 0,3%.

Nepoznato: Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije.

Poremećaji oka

Često: Poremećaji vida stepena 1-2: 1,3%.

Srčani poremećaji

Rijetko: Zatajenje srca i srčana aritmija.

Nepoznato: Infarkt miokarda kod pacijenata koji u svojoj anamnezi imaju srčane poremećaje ili faktore rizika za srčane poremećaje.

Vaskularni poremećaji

Često: Hipertenzija stepena 1-4: 2,5%; stepena 3-4: 0,3%;

Hipotenzija stepena 1-4: 2,2%; stepena 3-4: 0,6%.

Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda

Često: Dispneja stepena 1-4: 2,8%; stepena 3-4: 0,3%.

Kašalj: stepen 1-2: 2,8%.

Nepoznato: Plućna embolija

Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: Mučnina stepena 1-4: 74,7%; stepena 3-4: 7,3%;

Povraćanje stepena 1-4: 54,7%; stepena 3-4: 6,3%; potporna terapija (npr. oralnim setronima) može smanjiti pojavu mučnine i povraćanja;

Proljev stepena 1-4: 49,7 %; stepena 3-4: 5,7%;

Stomatitis stepena 1-4: 10,4 %; stepena 3-4: 0,9%;

Abdominalna bol: stepen 1-4: 14,2%;

Konstipacija stepena 1-4: 19%; stepena 3-4: 0,9%; Propisivanje laksativa je prikladno kod pacijenata s prethodnom historijom konstipacije i/ili onih koji primaju istovremenu terapiju morfinom ili lijekovima sličnim morfinu;

Želučani poremećaji: stepen 1-4: 11,7%.

Često: Ezofagitis stepena 1-3: 3,8%; stepena 3: 0,3%,

Disfagija: stepen 1-2: 2,3%.

Rijetko: Paralitički ileus stepena 3-4: 0,9% (naročito smrtonosan) terapija se može nastaviti nakon uspostavljanja normalne pokretljivosti crijeva.

Nepoznato: Gastrointestinalno krvarenje.

Poremećaji jetre i žuči

Često: Poremećaji funkcije jetre: stepen 1-2: 1,3%.

Nepoznato: Prolazno povišenje testova funkcije jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: Alopecija, obično blaga, stepena 1-2: 29,4%.

Često: Kožne reakcije stepena 1-2: 5,7%.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: Artralgiya, uključujući bol u desni,
Mialgiya: stepen 1-4: 7%, stepen 3-4: 0,3%.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Često: Dizurija stepena 1-2: 1,6%,
Drugi genitourinarni poremećaji stepena 1-2: 1,9%.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Umor/malaksalost stepena 1-4: 36,7 %; stepena 3-4: 8,5 %;
povišena tjelesna temperatura stepena 1-4: 13,0%, stepena 3-4: 12,1%.
Često: Bol uključujući bol na mjestu tumora stepena 1-4: 3,8%, stepena 3-4: 0,6%.
Drhtavica: stepen 1-2: 3,8%.

Pretrage

Vrlo često: Gubitak tjelesne mase stepena 1-4: 25%, stepena 3-4: 0,3%.
Često: Povećanje tjelesne mase stepena 1-2: 1,3%.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predoziranje lijekom može dovesti do hipoplazije koštane srži ponekad povezane s infekcijom, povišenom tjelesnom temperaturom, paralitičkim ileusom i poremećajima funkcije jetre.

Procedura za hitne slučajeve

Ukoliko ljekar smatra, nužno je pokrenuti opšte suportivne mjere zajedno sa transfuzijom krvi, faktorom rasta i liječenje antibioticima širokog spektra.
Preporučuje se pažljivo praćenje funkcije jetre.

Antidot

Nema poznatog antidota za predoziranje sa vinorelbinom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Vinorelbin je antineoplastik iz porodice vinka alkaloida, ali za razliku od svih drugih vinka alkaloida, katarantni dio vinorelbina strukturno je modifikovan. Na molekularnom nivou djeluje na dinamičku ravnotežu tubulina u mikrotubularnom sistemu ćelije. Inhibira polimerizaciju tubulina i preferencijalno se veže na mitotičke mikrotubule, a pritom na aksonske mikrotubule utiče samo pri visokim koncentracijama. Indukcija spiralizacije tubulina manja je od one koju proizvodi vinkristin.

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

Sigurnost i djelotvornost vinorelbina kod pedijatrijskih pacijenata nije utvrđena. Klinički podaci iz dva ispitivanja faze II pomoću intravenskog vinorelbina kod 33 i 46 pedijatrijskih pacijenata s rekurentnim

solidnim tumorima, uključujući rabdomiosarkom, neki drugi sarkom mekog tkiva, *Ewingov* sarkom, liposarkom, sinovijalni sarkom, fibrosarkom, rak centralnog nervnog sistema, osteosarkom, neuroblastoma, pri dozama od 30 do 33,75 mg/m² D1 i D8 svake 3 sedmice ili jednom sedmično u razdoblju od 6 sedmica svakih 8 sedmica nisu ukazali na bilo kakvu značajnu kliničku aktivnost. Profil toksičnosti bio je sličan onome prijavljenom kod odraslih pacijenata (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva vinorelbina ispitana su u krvi.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, vinorelbin se brzo apsorbira i T_{max} postiže između 1,5 i 3 sata s maksimalnom koncentracijom u krvi (C_{max}) od otprilike 130 ng/ml nakon doze od 80 mg/m².

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

Peroralna primjena vinorelbina u dozi od 60 odnosno 80 mg/m² vodi izloženosti u krvi uporedivo s onom postignutom pri intravenskoj primjeni vinorelbina u dozi od 25 odnosno 30 mg/m².

Izloženost vinorelbina u krvi proporcionalno se povećava kod doza do 100 mg/m². Interindividualne razlike izloženosti su slične nakon intravenske i peroralne primjene.

Distribucija

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

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

Vinorelbin se znatno pohranjuje u tkivu pluća, što je utvrđeno hirurškim biopsijama pluća koje su pokazale i do 300 puta više koncentracije nego u serumu. Vinorelbin se ne pronalazi u centralnom nervnom sistemu.

Biotransformacija

Svi metaboliti vinorelbina nastaju djelovanjem CYP 3A4, izoforme citokroma P450. Svi metaboliti su identificirani, te nijedan nije aktivan osim 4-O-deacetil-vinorelbina koji je glavni metabolit u krvi.

Nisu pronađeni konjugati sulfata niti glukuronida.

Eliminacija

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

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

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Farmakokinetika peroralno primijenjenog vinorelbina nije modificovana nakon primjene 60 mg/m² kod pacijenata s blagim poremećajem funkcije jetre (bilirubin <1,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti, a alanin transaminaza (ALT) i/ili aspartat transaminaza (AST) između 1,5 i 2,5 puta od gornje granice normalne vrijednosti) i nakon primjene 50 mg/m² kod pacijenata s umjerenim poremećajem funkcije jetre (bilirubin između 1,5 i 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti, nezavisno od nivoa ALT i AST).

Podaci za pacijente s teškim poremećajem funkcije jetre nisu dostupni, stoga primjena lijeka Vinorelbin Labormed kod tih pacijenata nije preporučena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Osobe starije životne dobi

Ispitivanje oralnog vinorelbina kod starijih pacijenata (≥ 70 godina starosti) koji boluju od raka pluća nemalih ćelija (engl. *Non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) pokazalo je da dob ne utiče na farmakokinetiku vinorelbina. Međutim, budući da su pacijenti starije životne dobi krhki, prilikom povećanja doze lijeka Vinorelbin Labormed meke kapsule potreban je oprez (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetički / farmakodinamički odnos(i)

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci ne pokazuju specijalne štetne tvari za ljude na osnovu konvencionalnih studija ponovljenih toksičnih doza.

Vinorelbin je indukovao oštećenja hromozoma, no nije bio mutagen u Amesovom testu.

Smatra se da vinorelbin može uzrokovati mutagene efekte (uzrokuje aneuploidiju i poliploidiju) kod muškaraca.

U reproduktivnim studijama na životinjama, vinorelbin je pokazao embrio-feto-letalne i teratogene efekte.

Nisu uočeni hemodinamski efekti kod pasa koji su primali vinorelbin pri maksimalnim dozama; samo manje, nesignifikantni poremećaj repolarizacije je uočen kao i kod drugih vinka alkaloida.

Nije bilo efekta na kardiovaskularni sistem kod primata koji su primali ponovljene doze vinorelbina u toku 39 sedmica.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Makrogol 400

Polisorbat 80 (E433)

Prečišćena voda

Oмотаč kapsule:

Želatin

Sorbitol, tečni, djelimično dehidriran (E420)

Titan-dioksid (E171)

Prečišćena voda

Vinorelbin Labormed 20 mg i 80 mg kapsule meke: željezo-oksidi, žuti (E172)

Vinorelbin Labormed 30 mg kapsule meke: željezo-oksidi, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

20 mg i 80 mg: 2 godine.

30 mg: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličina pakovanja: jedan blister sa jednom mekom kapsulom.

6.6 Posebne mjere za skladištenje lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU - Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Labormed-Pharma SA
44B Theodor Pallady Blvd
3rd District, 032266 Bukurešt
Rumunija

Proizvođač gotovog lijeka

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000
Malta

Labormed-Pharma SA
44B Theodor Pallady Blvd
3rd District, 032266 Bukurešt
Rumunija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vinorelbin Labormed, 20 mg, kapsula, meka (1 kapsula): 04-07.3-2-14272/25 od 01.09.2026.
Vinorelbin Labormed, 30 mg, kapsula, meka (1 kapsula): 04-07.3-2-14273/25 od 01.09.2026.
Vinorelbin Labormed, 80 mg, kapsula, meka (1 kapsula): 04-07.3-2-14274/25 od 01.09.2026.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA: 01.09.2026.