

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RENOVEL® 10 mg/1 ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 10 mg vinorelbine eşdeğer 13,85 mg vinorelbin tartarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyonluk çözelti
Rensiz veya soluk sarı renkli çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RENOVEL, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, evre I dışı hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası veya lokal ileri (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) hastalıkta tek başına ya da platin grubu ilaçlarla kombine olarak ve metastatik meme kanserinde kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve ileri meme kanseri tedavisinde:

Monoterapide genel olarak kullanılan doz haftada 25-30 mg/m²'dir.

Kombinasyon kemoterapisinde doz (25-30 mg/m²) korunurken uygulama sıklığı üç haftada bir 1 ve 5. günler ya da 3 haftada bir 1 ve 8. günler olmak üzere azaltılır.

Uygulama şekli:

RENOVEL uygun dilüsyon yapıldıktan sonra sadece intravenöz yoldan kullanılır.

RENOVEL'in intratekal yoldan kullanımı ölümcül olabilir (Ayrıntılı bilgi için bkz. bölüm 6.6).

RENOVEL'in, 20-50 ml'lik enjeksiyonluk serum fizyolojik çözeltisi (9 mg/ml; %0,9) ile veya %5 dekstroz çözeltisi ile dilüsyon hazırlandıktan sonra 6-10 dakikalık infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.

Uygulamadan sonra, damar en az 250 ml serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

İnfüzyon süresi arttıkça venöz irritasyon riski arttığı için, mutlaka 6-10 dakikalık infüzyon şeklinde verilmelidir.

RENOVEL infüzyonuna başlamadan önce kanülün damar içine doğru bir şekilde yerleştirildiğinden emin olunmalıdır. Uygulama sırasında ilaç çevre dokulara kaçarsa, lokal irritasyon oluşabilir. Bu durumda, uygulama durdurulmalı, damar %0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile yıkanmalı ve kalan doz başka bir damara uygulanmalıdır.

Damar dışına sızma durumlarında, yerel hastane ilke ve prensipleri uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Renal atılımının çok az olması nedeniyle, ciddi renal yetmezliği olan hastalarda RENOVEL dozunun azaltılmasına ilişkin farmakokinetik bir gerekçe yoktur.

Karaciğer yetmezliği

RENOVEL farmakokinetiği orta derecede ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmez. Bununla birlikte, bir önlem olarak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun 20 mg/m²'ye düşürülmesi ve hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda güvenlilik ve etkililiği saptanmadığından kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Bazı hastalarda duyarlılığın daha fazla olması dışlanamamakla birlikte, klinik deneyim yaşlı hastalarda yanıt oranları açısından farklılık saptanmamıştır. Yaş vinorelbinin farmakokinetiğini değiştirmez (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Vinorelbin ya da diğer vinka alkaloidlerine veya herhangi bir başka bileşenine karşı bilinen hipersensitivite
- Nötrofil sayısının <1500/mm³ olması, ya da halen geçiriliyor olan veya yakın zamanda (2 hafta içinde) geçirilmiş ciddi enfeksiyon
- Trombosit sayısı <100000/mm³
- Sarı humma aşısı ile kombinasyon (bkz. bölüm 4.5)
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RENOVEL kemoterapide deneyimli olan bir hekim tarafından sitotoksik ilaç tedavi izlemi gerçekleştirilen bir birimde uygulanmak üzere reçete edilmelidir.

RENOVEL ile ilişkili ana risk hematopoetik sistemin inhibisyonu olduğu için, tedavi sırasında hastanın hematolojik durumu yakından izlenmelidir (her yeni uygulama gününde hemoglobin seviyesi ve lökosit, nötrofil ve trombosit sayımlarının belirlenmesi).

Doz sınırlayıcı advers etki esas olarak nötropenidir. Bu etki kümülatif değildir, uygulamadan 7-14 gün sonra en alt noktasına ulaşır ve 5-7 gün içinde önceki değerine döner. Nötrofil sayısı 1.500/mm³'ün altında ise ve /veya trombosit sayısı 100.000/mm³'ün altında ise, düzelme olana dek tedaviye ara verilmelidir.

Enfeksiyon bulgu veya belirtisi görülmesi halinde hemen tıbbi inceleme yapılmalıdır.

RENOVEL'in CYP3A4 enziminin güçlü inhibitörleri ya da indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle RENOVEL'in fenitoin, fosfenitoin, itrakonazol veya posakonazol ile birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

İskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

RENOVEL farmakokinetiği ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmez. Bu özel hasta popülasyonunda doz ayarlaması için bölüm 4.2'ye bakınız.

Renal atılımının çok az olması nedeniyle, ciddi renal yetmezliği olan hastalarda RENOVEL dozunun azaltılmasına ilişkin farmakokinetik bir gerekçe yoktur (bkz. bölüm 4.2).

RENOVEL, tedavi alanı karaciğeri de kapsayacaksa, radyoterapi ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bu ürünün özellikle sarı humma aşısı ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir ve diğer canlı atenüe aşularla eş zamanlı kullanımı önerilmez.

RENOVEL'in gözle temasından kesinlikle kaçınılmalıdır, basınç nedeniyle göze fişırması sonucu ciddi irritasyon ve kornea ülserasyonuna sebep olabilir. Yanlışlıkla göz ile temas ettiği takdirde göz derhal serum fizyolojik (%0,9'luk sodyum klorür) ile yıkanmalıdır.

RENOVEL intravenöz farmasötik formunun kullanımı ile ortaya çıkan şiddetli akut bronkospazm, interstisyel pnömoni, akut respiratuvar sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere pulmoner toksisite bildirilmiştir. Vinorelbin uygulamasından sonra ARDS'nin ortalama başlama süresi bir haftadır (3 ila 8 gün arasında).

Açıklanamayan nefes darlığı gelişen veya herhangi bir pulmoner toksisite kanıtı olan hastalarda infüzyon derhal kesilmelidir.

Bu popülasyonda interstisyel akciğer hastalığı vakaları daha sık bildirildiğinden, Japon hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm sitotoksiklerdeki ortak etkileşimler

Eş zamanlı kullanım kontrendikasyonu

Sarı humma aşısı: Ölümcül yaygın aşı hastalığı riski (bkz. bölüm 4.3).

Önerilmeyen eş zamanlı kullanımlar:

Canlı atenüe aşular: Ölümcül olma olasılığına sahip yaygın aşı hastalığı riski. Bu risk altta yatan hastalık nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda artmıştır. Bu durum varsa inaktif bir aşı (poliomyelit) kullanılması önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Fenitoin (ekstrapolasyon ile fosfenitoin): Sitotoksik ilaç tarafından fenitoin emiliminde azalma olmasına bağlı olarak konvülsiyonların alevlenme riski ya da fenitoinin/fosfenitoinin hepatik metabolizmayı artırmasına bağlı olarak sitotoksik ilacın etkililik kaybı.

Önlem gerektiren eş zamanlı kullanımlar:

K vitamini antagonistleri: Tümör hastalığında artan tromboz ve kanama riski. Ayrıca VKA ve kemoterapi arasındaki olası etkileşim. INR'nin daha sık izlenmesi.

Makrolidler (klaritromisin, eritromisin, telitromisin): Klaritromisin, eritromisin veya telitromisin tarafından hepatik metabolizmasında bir azalmaya bağlı olarak anti-mitotik ajanın artan toksisite riski. Yakın klinik ve laboratuvar izleme. Muhtemelen, alternatif bir antibiyotik kullanın.

Kobisistat: Kobisistat tarafından hepatik metabolizmasında bir azalmaya bağlı olarak antimitotiklerin artan nörotoksitesisi. Yakın klinik izleme ve anti-mitotik ajanın dozunun olası ayarlanması.

Dikkat edilmesi gereken eş zamanlı kullanımlar:

İmmünoşpresif ilaçlar (Sikloşporin, takrolimus, everolimus, sirolimus): Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immünoşpresyon.

Vinka alkaloitlerine özgü etkileşimler

Önerilmeyen eş zamanlı kullanımlar:

İtrakonazol, posakonazol, ketokonazol: Hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloitlerinin nörotoksisitesinde artış.

Kullanım için özel dikkat isteyen etkileşimler:

Proteaz inhibitörleri: Proteaz inhibitörlerinin neden olduğu hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak antimikotik ajanların toksisitesinde artış. Yakın klinik izlem ve bunun sonucunda antimikotik ajan dozajında düzenleme gereklidir.

Dikkat edilmesi gereken eş zamanlı kullanımlar:

Mitomisin C: Bronkospazm ve dispne riskinde artış, nadiren interstisyel pnömoni gözlenmiştir.

Vinka alkaloitleri P-glikoproteininin bir substratı olarak bilindiğinden ve bu konuda özgün bir çalışma olmadığından RENOVEL ile bu membran taşıyıcısının güçlü modülatörlerinin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Vinorelbine özgü etkileşimler

CYP 3A4 enzimi vinorelbin metabolizmasındaki temel enzim olduğundan bu izoenzimin güçlü inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol gibi azol antifungaller) ile kombinasyon vinorelbin kan konsantrasyonlarını artırabilir ve bu enzimin güçlü indükleyicileri (örn. rifampisin, fenitoin) ile kombinasyon vinorelbin kan konsantrasyonlarını azaltabilir (bkz. bölüm 4.4).

RENOVEL ile kemik iliği toksisitesi bilinen ilaçların kombinasyonu miyelosüpresif advers olayları alevlendirebilir.

RENOVEL ile sisplatin kombinasyonunda birkaç siklus boyunca farmakokinetik etkileşim ortaya çıkmaz. Bununla birlikte RENOVEL ile ilişkili granülositopeni insidansı, tek başına RENOVEL tedavisine göre sisplatin kombinasyonunda daha yüksek olmuştur.

İntravenöz vinorelbin ve lapatinib kombinasyonunu inceleyen bir faz I klinik çalışmada, derece 3/4 nötropeni insidansında artış önerilmiştir. Bu çalışmada, önerilen intravenöz vinorelbin dozu, günlük 1000 mg lapatinib ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 1. ve 8. günlerde 22.5 mg/m² idi. Bu nedenle bu tip bir kombinasyon dikkatle uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağında olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda üreme çalışmalarına göre vinorelbin, embriyotoksik ve teratojeniktir (bkz. bölüm 5.3).

RENOVEL'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RENOVEL, gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik sırasında RENOVEL tedavisi için hayati bir endikasyon olması durumunda, çocuk için zararlı etki riskine ilişkin bir tıbbi konsültasyon yapılmalıdır. Tedavi sırasında gebelik oluşursa genetik danışmanlık önerilmelidir.

Laktasyon dönemi

Vinorelbinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Vinorelbinin süte geçişi hayvanlarda çalışılmamıştır.

Emzirmeye bağlı risk dışlanamadığından RENOVEL tedavisine başlamadan önce emzirmeye son verilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilité

RENOVEL ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 3 ay çocuk sahibi olmamaları önerilir. Vinorelbin tedavisinin sonucu olarak geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle spermilerin saklanmasıyla ilgili öneri için başvurulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vinorelbinin araç ve makine kullanma yetisini etkilemesi beklenmez. Bununla birlikte ilacın bazı advers etkileri düşünülerek RENOVEL ile tedavi edilen hastalar araç ve makine kullanımı sırasında dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

İzole olgulardan daha sık bildirilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık tanımlanması: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor) olarak MedDRA sıklık tanımlaması ve sistem organ sınıflandırmasına göre yapılmıştır.

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları nötropeni ve anemi ile birlikte kemik iliği depresyonu, nörolojik bozukluklar, bulantı, kusma, stomatit ve konstipasyon ile görülen gastrointestinal toksisite, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme, alopesi ve lokal flebittir. Pazarlama sonrası toplanan deneyime ve klinik araştırmalara ilişkin ek advers reaksiyonların sıklığı *bilinmiyor* olarak MedDRA sınıflamasına göre eklenmiştir.

Ayrıntılı advers reaksiyon bilgisi:

Reaksiyonlar DSÖ sınıflandırmasına (derece 1; derece 2; derece 3; derece 4; derece 1-4; derece 1-2; derece 3-4) göre tanımlanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Farklı lokalizasyonlarda (solunum sistemi, üriner sistem, gastrointestinal sistem, vb.) hafif veya orta şiddetli uygun tedavi ile giderilebilen bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Septisemi, ciddi sepsis (bazen organ yetmezlikleri birlikte)

Çok seyrek: Komplike septisemi, nadiren ölüm.

Bilinmiyor: Nötropenik sepsis, Nötropenik enfeksiyon (derece 3-4).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Esas olarak nötropeniyle sonuçlanan kemik iliği depresyonu (derece 3: %24,3; derece 4: %27,8) 5-7 günde geri dönüşümlüdür ve kümülatif değildir, anemi (derece 3-4: %7,4)

Yaygın: Trombositopeni (derece 3-4: %2,5) görülebilir ancak nadiren ciddidir.

Bilinmiyor: Febril nötropeni, pansitopeni, lökopeni (derece 1-4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksi, anafilaktik şok ya da anafilaktoid tip reaksiyon gibi sistemik allerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Ciddi hiponatremi

Bilinmiyor: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Derin tendon refleksi kaybını içeren nörolojik bozukluklar (derece 3-4: %2,7), uzun süreli kemoterapi sonrasında alt ekstremitelerde güçsüzlük

Yaygın olmayan: Duyusal ve motor semptomlarla birlikte ciddi parestezi

Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür.

Bilinmiyor: Baş ağrısı (derece 1 - 4), baş dönmesi, ataksi.

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: İskemik kalp hastalığı (anjina pectoris, miyokart enfarktüsü, zaman zaman ölümcül)

Çok seyrek: Taşikardi, palpitasyon ve kalp ritim bozuklukları.

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Arteriyel hipotansiyon, arteriyel hipertansiyon, kızarma ve periferik soğukluk

Seyrek: Ciddi hipotansiyon, kollaps

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne ve bronkospazm diğer vinka alkaloidleri gibi RENOVEL tedavisi ile birlikte ortaya çıkabilir.

Seyrek: Bazen ölümcül olan interstisyel pnömopati bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Öksürük (derece 1-2).

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit (derece 1-4: %15, monoterapide), bulantı ve kusma (derece 1-2: %30,4 ve derece 3-4: %2,2) antiemetik tedavi sıklığı azaltabilir, kabızlık, tek ajan olarak vinorelbin ile ve vinorelbine ve diğer kemoterapötik ajanların kombinasyonu ile (G3-4: %4.1) nadiren parolitik ileusa ilerleyen ana semptomdur (G 3-4: %2.7).

Yaygın: Diyare (genellikle hafif ve orta şiddette)

Seyrek: Parolitik ileus (tedaviye bağırsak motilitesi normale döndüğünde devam edilebilir) ve pankreatit

Bilinmiyor: GİS kanaması, ciddi diyare, karın ağrısı.

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Klinik semptom vermeksizin karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme (derece 1-2) (SGOT %27,6 ve SGPT %29,3)

Bilinmiyor: Hepatik bozukluk

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Hafif alopesi (derece 3-4: %4,1, monoterapide)

Seyrek: Yaygın deri reaksiyonları

Bilinmiyor: El ve ayaklarda eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Çene ağrısı dahil olmak üzere artralji ve miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon yerindeki reaksiyonlar eritem, yakıcı ağrı, damarda renk değişikliği ve lokal flebit (derece 3-4: %3,7, monoterapide)

Yaygın: Asteni, yorgunluk, ateş, göğüs ve tümör yeri ağrısı dahil farklı yerlerde ağrı

Seyrek: Lokal nekroz (intravenöz iğne ya da kateterin uygun yerleştirilmesi ve bolus enjeksiyon ardından damarın yıkanması bu etkileri sınırlayabilir.)

Bilinmiyor: Titreme (derece 1-2)

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo kaybı

Vinorelbinin oral kullanımı için ek advers reaksiyonlar raporlanmıştır: Nöromotor bozukluklar, tat alma bozukluğu, görme bozukluğu, insomnia, disfaji, oesofajit, kilo alımı, dizüri, diğer genitoüriner belirtiler

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

RENOVEL ile doz aşımı bazen enfeksiyon, ateş, parolitik ileus ile birlikte olan kemik iliği hipoplazisine yol açabilir.

Acil Prosedürü:

Hekim tarafından gerekli görüldüğünde kan transfüzyonu, büyüme faktörleri ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile birlikte genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer işlevlerinin yakından izlenmesi önerilir. RENOVEL için bilinen bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Vinka alkaloidleri ve analogları

ATC kodu: L01CA04

Vinorelbin vinka alkaloidleri ailesinden bir antineoplastik ilaç olmakla birlikte, diğer tüm vinka alkaloidlerinden farklı olarak vinorelbinin katarantin kısmı yapısal olarak değiştirilmiştir. Etkisini, moleküler düzeyde, hücrenin mikrotübül aygıtındaki tübülün dinamik dengesi üzerinde gösterir. Tübülün polimerizasyonunu inhibe eder ve tercihen mitotik mikrotübüllere bağlanır, aksonal mikrotübülleri yalnızca yüksek konsantrasyonlarda etkiler. Tübülün spiralizasyonunun indüksiyonu vinkristine göre daha azdır.

RENOVEL mitozu G2-M evresinde bloke ederek, interfazda ya da mitoz ardından hücre ölümüne sebep olur.

Vinorelbinin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Rabdomiyosarkom, diğer yumuşak doku sarkomları, Ewing sarkomu, liposarkom, sinoviyal sarkom, fibrosarkom, merkezi sinir sistemi kanseri, osteosarkom ve nöroblastom da dahil olmak üzere tekrarlayan solid tümörleri olan ve üç haftada bir 1. ve 8. günlerde veya sekiz haftada bir 6 hafta süreyle haftada bir 30-33,75 mg/m² dozunda intravenöz vinorelbin uygulanan 33 ve 46 pediyatrik hastanın dahil edildiği iki tek kollu Faz II çalışmadan elde edilen klinik veriler, anlamlı klinik etkililik ortaya koymamıştır. Toksikite profili erişkin hastalarda bildirilene benzer bulunmuştur (bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Farmasötik formu ve uygulama yeri açısından ilaç direkt kana karışır.

Dağılım:

Kararlı durumdaki dağılım hacmi ortalama 21,2 l/kg (7,5-39,71/kg) olup, yaygın doku dağılımı gösterir.

Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır (%13,5); vinorelbin kan hücrelerine, özellikle de trombositlere fazla bağlanır (%78).

Vinorelbinin akciğer tarafından alınması önemli düzeydedir; pulmoner cerrahi biyopsiler vinorelbin konsantrasyonunun serum konsantrasyonunun 300 katı olduğunu gösterir. Vinorelbin merkezi sinir sisteminde bulunmaz.

Biyotransformasyon:

Vinorelbin esas olarak karaciğer sitokrom P450'nin CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Tüm metabolitleri tanımlanmış olup, muhtemelen karboksilesteraz ile oluşan kandaki ana metaboliti 4-O-deasetil vinorelbin dışında bu metabolitlerden hiçbiri aktif değildir.

Sülfat ya da glukuronat konjugatı bulunmaz.

Eliminasyon:

Vinorelbinin terminal yarılanma ömrü yaklaşık 40 saattir. Kan klirensi yüksek olup, karaciğer kan akımına yakındır ve ortalama 0,72 l/saat/kg'dır (0,32-1,26 l/saat/kg).

Böbreklerden atılımı azdır (intravenöz olarak uygulanan dozun <%20) ve çoğunlukla ana bileşik halinde atılır. Safra ile atılım, hem metabolitlerinin hem de değişmemiş vinorelbinin esas atılım yoludur.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğunun vinorelbin farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonlarının azalması durumunda, renal atılımın düşük düzeyde olması nedeniyle vinorelbin dozunun azaltılması gerekli değildir.

Vinorelbin farmakokinetiği üzerinde karaciğer yetmezliğinin etkisini araştıran ilk çalışma bildirilmiştir. Bu çalışma meme kanseri olup karaciğer metastazı bulunan hastalarda yürütülmüş ve vinorelbinin ortalama klirensinde değişim yalnızca karaciğerin tutulma oranı %75 üzerinde olduğunda saptanmıştır. Karaciğer işlev bozukluğu olan kanser hastalarında bir Faz I farmakokinetik doz ayarlama çalışması yürütülmüştür; orta derecede yetmezliği olan [bilirubin ≤ 2 x ÜNS (üst normal sınır) ve transaminazlar ≤ 5 x ÜNS] 6 hasta 25 mg/m² ve ciddi karaciğer yetmezliği olan (bilirubin > 2 x ÜNS ve/veya transaminazlar > 5 x ÜNS) 8 hasta 20 mg/m² doza dek tedavi edilmiştir. Bu iki hasta alt grubunda ortalama toplam klirens normal hepatik işlevleri olan hastalarla benzer bulunmuştur. Bu nedenle vinorelbin farmakokinetiği orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmez. Bununla birlikte, önlem olarak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun 20 mg/m²'ye düşürülmesi ve hematolojik parametrelerin yakından izlemi önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaşlı hastalar:

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastası yaşlılarda (≥ 70 yaş) yürütülen oral vinorelbin çalışmasında yaşın vinorelbinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalar duyarlı olduğundan RENOVEL dozu artırılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler

Kandaki vinorelbin maruziyeti ile lökopeni ve nötropeni arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Vinorelbin kromozom hasarına yol açmıştır, fakat Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Vinorelbinin insanda mutajenik etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir (anöploidi ve poliploidi indüksiyonu).

Üreme toksisitesi çalışmaları

Vinorelbin, hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, embriyo-feto-letal ve teratojenik bulunmuştur.

Farmakolojik güvenlilik

Tolere edilebilen en yüksek dozda vinorelbin alan köpeklerde, hemodinamik etkilere rastlanmamıştır; test edilen diğer vinka alkaloidlerinde olduğu gibi, yalnızca bazı minör ve anlamlı olmayan repolarizasyon bozuklukları gözlenmiştir.

39 hafta süreyle tekrarlayan dozlarda vinorelbin alan memelilerde kardiyovasküler sistem üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

RENOVEL, çökebileceği için alkali çözeltiler içinde sulandırılmamalıdır.

Kullanma talimatında (bkz. bölüm 6.6) belirtilen tıbbi ürünler dışında herhangi bir tıbbi ürün ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Kapağı açılmamış, kutusu içerisinde ışıktan korunarak ve buzdolabında 2-8°C'de saklanan vinorelbin flakon, ambalajında belirtilen son kullanma tarihe kadar; 25°C'ye kadar oda sıcaklığında ise 72 saat stabil kalır. Bu ürün dondurulmamalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kontrollü ve onaylı aseptik koşullarda hazırlanmamış ve hemen kullanılamaz ise uygun saklama koşulunun sağlanması uygulayıcının sorumluluğundadır. Bu durumda saklama koşulu 2-8°C'de 24 saatten daha uzun değildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

RENOVEL buzdolabında (2-8°C) ve ışıktan korunarak orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RENOVEL bromobutil tıpalı, cam flakonlar (tip I) içinde bulunmaktadır. Tıpa, alüminyum kapak ile kapatılmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

RENOVEL'in hazırlanması ve uygulanması, eğitilmiş personel tarafından yapılmalıdır. Uygun göz koruması, tek kullanımlık eldivenler, yüz maskesi ve tek kullanımlık önlük giyilmelidir. Kazara dökülmesi durumunda hemen silinmelidir.

Göz ile temastan kesinlikle kaçınılmalıdır. Göz ile temas ederse, göz, derhal serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Kazara ciltle teması durumunda, temas bölgesi su ve sabunla yıkayıp bol su ile durulanmalıdır.

Hazırlama sonunda, temas eden yüzey iyice temizlenmeli ve eller ve yüz yıkanmalıdır.

RENOVEL'in 20-50 ml serum fizyolojik veya %5 dekstroz çözeltisi içinde dilüsyonundan sonra 6-10 dakikadan fazla sürede infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.

Uygulamadan sonra, damar en az 250 ml izotonik çözelti ile iyice yıkanmalıdır.

RENOVEL, intravenöz olarak uygulanmalıdır. RENOVEL infüzyonuna başlamadan önce kanülün damar içine doğru bir şekilde yerleştirildiğinden emin olunmalıdır. Uygulama sırasında ilaç çevre dokulara kaçarsa, lokal irritasyon oluşabilir. Bu durumda, uygulama durdurulmalı, damar serum fizyolojik ile yıkanmalı ve kalan doz başka bir damara uygulanmalıdır. Ortalama bir ısıda uygulama ilacın dağılmasını kolaylaştırır ve deri altı yangı riskini azaltır. Hamile kadınlar uygulama öncesi uyarılmalıdır ve sitotoksik ajanlarla temastan kaçınılmalıdır.

Damar dışına kaçma durumlarında, flebit riskini azaltmak için derhal IV glukokortikoidler uygulanabilir.

Herhangi bir renk değişimine veya partikül varlığına karşı her uygulama öncesinde çözelti görsel olarak incelenmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No: 5

Levent, Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

220/75

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 24.10.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ