

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RENOVEL® 50 mg/5 ml i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon 50 mg vinorelbine eşdeğer 69.25 mg vinorelbin tartrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyonluk çözelti

Renksiz veya soluk sarı renkli çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RENOVEL, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde tek başına veya platin deriveleri ile kombine olarak kullanıldığında ve metastatik meme kanserinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve ileri meme kanseri

Monoterapide genel olarak kullanılan doz haftada 25-30 mg/m<sup>2</sup>'dir.

Kombinasyon terapisinde doz (25-30 mg/m<sup>2</sup>) korunurken uygulama sıklığı üç haftada bir 1 ve 5. günler ya da üç 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 çözelti (9 mg/ml; %0.9) ile veya %5 dekstroz solüsyonu ile dilüsyon hazırlandıktan sonra 6-10 dakikalık infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.

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

##### 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/m<sup>2</sup>'ye düşürülmesi ve hematolojik parametrelerin yakından izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda güvenlik ve etkililiği saptanmadığından kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 5.1).

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Vinorelbin ya da diğer vinka alkaloidlerine veya herhangi bir başka bileşenine karşı bilinen hipersensitivite
- Nötrofil sayısının  $<1500/\text{mm}^3$  olması ya da halen veya yakın zamanda (2 hafta içinde) geçirilmiş ciddi enfeksiyon
- Trombosit sayısı  $<100000/\text{mm}^3$
- Sarı humma aşısı ile kombinasyon (Bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6)

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

RENOVEL kemoterapide deneyimli olan bir hekim tarafından sitotoksik ilaç tedavi izlemi gerçekleştiren 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 değere döner. Nötrofil sayısı  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ve /veya trombosit sayısı  $100000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise, düzelmeye olana dek tedaviye ara verilmelidir.

Enfeksiyon bulgu veya belirtisi görülmesi halinde hemen tıbbi inceleme yapılmalıdır. Bu ürünün özellikle sarı humma aşısı ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir ve diğer canlı atenüe aşılarda eş zamanlı kullanımı önerilmez.

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 orta derecede ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda değişmez. Bununla birlikte, bir önlem olarak ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye düşürülmesi ve hematolojik parametrelerin, yakından izlenmesi önerilir. Bu özel hasta popülasyonunda doz ayarlaması için Bkz. Bölüm 4.2.

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.

RENOVEL'in gözle temasından kesinlikle kaçınılmalıdır, basınç nedeniyle göze fişkırmaları sonucu ciddi iritasyon ve kornea ülserasyonuna sebep olabilir. Yanlışlıkla göz ile temas ettiği takdirde göz derhal serum fizyolojik (%0.9'luk sodyum klorür) ile yıkanmalıdır.

#### **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 atenü aşılar: 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 toksisitesinde artış ya da etkililik kaybı.

Kullanım için özel dikkat isteyen etkileşimler:

Tümoral hastalıklarda trombotik risk artışı nedeniyle sıklıkla antikoagülan tedavi uygulanır. Hastalıklar sırasında hastaların koagülasyon eğilimindeki değişikliğin fazla olması nedeniyle hastanın oral antikoagülan ile tedavisine karar verilirse, oral antikoagülan ve antikanser kemoterapi arasındaki olası etkileşimin izlenmesinde INR (Uluslararası Normal Oran) değeri sık olarak takip edilmelidir.

Dikkat edilmesi gereken eş zamanlı kullanımlar:

İmmünosupresif ilaçlar (Siklosporin, takrolimus, everolimus, sirolimus): Lenfoproliferasyon riski ile birlikte aşırı immünodepresyon.

Vinka alkaloidlerine özgü etkileşimler

Önerilmeyen eş zamanlı kullanımlar:

İtrakonazol, posakonazol: Hepatik metabolizmalarının azalmasına bağlı olarak vinka alkaloidlerinin nörotoksitesinde 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 alkaloidleri 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:

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

CYP 3A4 enzimi vinorelbin metabolizmasındaki temel enzim olduğundan bu izoenzimin güçlü inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol) 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 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.

### **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 (Bkz. Bölüm 4.3).

### **Gebelik dönemi**

RENOVEL gebelik sırasında uygulandığında ciddi doğum defektlerine yol açması beklenir (Bkz. Bölüm 5.3). RENOVEL gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

RENOVEL ile tedavinin yaşamsal önem taşıması durumunda gebe hastanın tedavisinde çocuk için zararlı etki riskinin tıbbi konsültasyon ile değerlendirilmesi gerekir. Tedavi sırasında gebelik ortaya çıkarsa genetik danışmanlık sunulmalıdır.

### **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/Fertilite**

RENOVEL ile tedavi edilen erkeklere tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 3 ay baba olmamaları önerilir (Bkz. Bölüm 4.3). Vinorelbin tedavisinin sonucu olarak geri dönüşümsüz infertilite olasılığı nedeniyle spermelerin 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 vinorelbin 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 bilinen 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 deneyime 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 hafif veya orta şiddetli uygun tedavi ile giderilebilen bakteriyel, viral ya da fungal enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Diğer viseral yetmezliklerle birlikte ciddi sepsis, septisemi

Çok seyrek: Komplikeasyonlu septisemi ve bazen ölüm

Bilinmiyor: Nötropenik sepsis

#### **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

#### **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.

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: İskemik kalp hastalığı (anjina pectoris, miyokard infarktüsü)

Çok seyrek: Taşikardi, palpitasyon ve kalp ritim bozuklukları

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon, kızarma ve periferik soğukluk

Seyrek: Ciddi hipotansiyon, kollaps

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne ve bronkospazm

Seyrek: İnterstisyel pnömoni (özellikle mitomisin kombinasyonu)

### **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 azaltılabilir, konstipasyon ana semptomlardandır (derece 3-4: %2.7) ve monoterapide nadiren parolitik ileusa yol açar; diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon tedavisinde (derece 3-4: %4.1).

Yaygın: Diyare (genellikle hafif veya orta şiddette)

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

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok yaygın: Klinik semptom vermeksizin karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme (derece 1-2) (SGOT %27.6 ve SGPT %29.3)

### **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 bozukluğu, 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)

### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doş aşımı ve tedavisi**

Semptomlar:

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

Tedavi:

Hekim yarafından 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 grubu: 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/m<sup>2</sup> 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**

##### 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 klerensi 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.

### **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 klerensinde 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  $\leq$  2xÜNS (üst normal sınır) ve transaminazlar  $\leq$  5xÜNS] 6 hasta 25 mg/m<sup>2</sup> ve ciddi karaciğer yetmezliği olan (bilirubin > 2xÜNS ve/veya transaminazlar > 5xÜNS) 8 hasta 20 mg/m<sup>2</sup> doza dek tedavi edilmiştir. Bu iki hasta alt grubunda ortalama toplam klerens 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/m<sup>2</sup>'ye düşürülmesi ve hematolojik parametrelerin yakından izlemi önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### **Geriatrik popülasyon:**

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri yaşlılarda ( $\geq$ 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 lökosit ya da polimorfonükleer nötrofil (PMN) azalması arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel



Mitoz sırasında RENOVEL'in akromatik iğ ipliği ile etkileşimi kromozomların yanlış dağıtımına neden olabilir. Hayvan çalışmalarında intravenöz vinorelbin anöploidi ve poliploidiye neden olmuştur. Vinorelbin kromozom hasarına yol açmıştır, fakat Ames testinde mutajenik bulunmamıştır. Vinorelbinin insanda mutajenik etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir (anöploidi ve poliploidi indüksiyonu).

Ürünün toksik etkilerinden kaçınmak amacıyla vinorelbinin iki haftada bir intravenöz olarak uygulandığı karsinojenite çalışmaları negatif bulunmuştur.

#### Üreme çalışmaları

Vinorelbin, hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, embriyo-feto-letal ve teratojenik bulunmuştur. Sıçanda toksik olmayan dozu her üç günde bir 0.26 mg/kg'dır.

Sıçanlara her üç günde 1.0 mg/kg IV dozda perinatal ya da postnatal uygulamadan sonra 7. haftaya kadar olan yavrularda gecikmiş kilo alımı gözlenmiştir.

#### Farmakolojik güvenlik

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.

#### Hayvanlarda aşırı doz

Deney hayvanlarında doz aşımı semptomları kıl kaybı, anormal davranış (halsizlik, uyku hali), pulmoner lezyonlar, kilo kaybı ve değişen derecelerde kemik iliği aplazisinden oluşmaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

RENOVEL, çökebileceği için alkali solüsyonlar 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 uyarılar**

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

#### **6.5. Ambalaj 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 yıkanıp 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 solüsyonu içinde dilüsyonundan sonra 6-10 dakikadan fazla sürede infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir.

Uygulamadan sonra, damar en az 250 ml izotonik solüsyon 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 iritasyon 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 ve ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel: 0 (212) 337 38 00

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

220/76

#### **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**