

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAOLIN®, Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση 10mg/ML

ZAOLIN®, Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση 50mg/5ML

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZAOLIN® 10 mg/ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	
	10mg / 1ml	50mg / 5ml
Vinorelbine ditartrate (mg)	13.85	69.25
Αντιστοιχεί σε Vinorelbine (INN) base (mg)	10.00	50.00

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και ως μονοθεραπεία.
- Θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε περιπτώσεις ασθενών ανθεκτικών στις ανθρακυκλίνες, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα.
- Ανακουφιστική θεραπεία του ανθεκτικού στην ορμονοθεραπεία καρκίνου του προστάτη, μαζί με από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ZAOLIN® πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπείας.

**Αυστηρά για ενδοφλέβια χορήγηση μετά από την κατάλληλη αραιώση.
Η χρήση της ενδορραχιαίας οδού αντενδείκνυται.**

Για οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης: ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

Συνιστάται να εγχέετε το ZAOLIN® σε χρονικό διάστημα 6-10 λεπτών μετά από διάλυση σε 20-50 ml φυσιολογικού ορού ή διαλύματος 5% δεξτρόζης.

Η χορήγηση θα πρέπει πάντα να ακολουθείται από τουλάχιστον 250 ml ενός ισοτονικού διαλύματος έγχυσης προς έκπλυση της φλέβας.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα & προχωρημένος καρκίνος του μαστού

Στη μονοθεραπεία η συνήθης χορηγούμενη δόση είναι 25-30 mg/m² εβδομαδιαίως.

Στην περίπτωση πολυχημειοθεραπείας, η δόση και η συχνότητα χορήγησης εξαρτώνται από το θεραπευτικό σχήμα.

Ανθεκτικός στην ορμονοθεραπεία καρκίνος του προστάτη

Η συνηθισμένη δόση είναι 30 mg/m², χορηγούμενη κατά τις ημέρες 1 και 8 κάθε 3 εβδομάδες, με καθημερινή από του στόματος αγωγή κορτικοστεροειδών χαμηλής δόσης (π.χ. hydrocortisone 40 mg/ημέρα).

Είναι απαραίτητο να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα έχει τοποθετηθεί σωστά στη φλέβα πριν αρχίσετε την έγχυση του ZAOLIN®. Εάν το ZAOLIN® διηθήσει τους περίξ ιστούς κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης, θα προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται η διακοπή της έγχυσης και η χορήγηση της υπόλοιπης δόσης σε άλλη φλέβα.

Η κλινική εμπειρία δεν έχει αναδείξει διαφορές στους ηλικιωμένους, όμως δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί η περίπτωση αυξημένης ευαισθησίας ορισμένων ηλικιωμένων ασθενών.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Για προσαρμογή της δόσης σε ειδικές ομάδες ασθενών, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση».

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη vinorelbine ή οποιαδήποτε άλλα αλκαλοειδή της vinca.
- Αριθμός ουδετερόφιλων < 1500/mm³ ή σοβαρή λοίμωξη ταυτόχρονα ή πρόσφατα (μέσα σε 2 εβδομάδες).
- Κύηση.
- Γαλουχία.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο

Γενικά το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς (εκτός του κίτρινου πυρετού) και itraconazole.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς η αναστολή του αιμοποιητικού συστήματος είναι ο κύριος κίνδυνος που σχετίζεται με το ZAOLIN® θα πρέπει να πραγματοποιείται αυστηρός αιματολογικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας (προσδιορισμός επιπέδου αιμοσφαιρίνης και αριθμός λευκοκυττάρων, ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων κατά την ημέρα κάθε νέας χορήγησης).

Η ανεπιθύμητη ενέργεια που περιορίζει τη δόση είναι κυρίως η ουδετεροπενία. Αυτή η επίδραση δεν είναι συσσωρευτική, έχοντας τη χαμηλότερη τιμή της μεταξύ των ημερών 7 και

14 μετά τη χορήγηση και είναι πολύ γρήγορα αναστρέψιμη μέσα σε 5 έως 7 ημέρες. Εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 1500/mm³ και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι κάτω από 75000/mm³, τότε η θεραπεία πρέπει να καθυστερήσει μέχρι την ανάρρωση.

Εάν ο ασθενής παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη λοίμωξης, πρέπει να ξεκινήσει γρήγορα η κατάλληλη έρευνα.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείτε το προϊόν για ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ZAOLIN® δεν τροποποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, σε μια συντηρητική προσέγγιση συνιστάται η δόση να μειώνεται κατά το 1/3 και να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικές παράμετροι σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια καθώς, η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε σε αυτήν την υποομάδα ασθενών ήταν 20 mg/m².

Το ZAOLIN® δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία εάν το πεδίο της θεραπείας περιλαμβάνει το ήπαρ.

Καθώς υπάρχει χαμηλό επίπεδο νεφρικής απέκκρισης, δεν υπάρχει καμία φαρμακοκινητική αιτιολογία για μείωση της δόσης του ZAOLIN® σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Λόγω όμως της έλλειψης στοιχείων σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται μεγάλη προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κάθε επαφή με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά: υπάρχει κίνδυνος σοβαρού ερεθισμού ακόμα και εξέλκωσης του κερατοειδούς χιτώνα, εάν το φάρμακο εκτοξευθεί υπό πίεση. Σε περίπτωση επαφής, θα πρέπει να γίνει αμέσως έκπλυση του ματιού με άφθονο διάλυμα φυσιολογικού ορού

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο συνδυασμός του ZAOLIN® με άλλα φάρμακα με γνωστή τοξικότητα του μυελού των οστών, είναι δυνατόν να επιφέρει παρόξυνση των μυελοκατασταλτικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Καθώς το CYP 3A4 κυρίως εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ZAOLIN®, συνδυασμός με παράγοντες οι οποίοι ενεργοποιούν ή αναστέλλουν αυτό το ισοένζυμο, ενδέχεται να αλλοιώσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ZAOLIN®. Ο συνδυασμός ZAOLIN® - cisplatin δεν έχει δείξει καμία αλληλεπίδραση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Όμως, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας σχετιζόμενης με τη χορήγηση του ZAOLIN® σε συνδυασμό με cisplatin είναι μεγαλύτερη από τη σχετιζόμενη με τη χορήγηση του ZAOLIN® ως μόνου παράγοντα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ZAOLIN® με itraconazole πρέπει να αποφεύγεται, γιατί μειώνεται ο μεταβολισμός του αντιμυκητιακού παράγοντα από το ήπαρ και αυξάνεται έτσι η νευροτοξικότητα του.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση του ZAOLIN® με mitomycin G γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικότητας της vinorelbine στους πνεύμονες.

4.6 Κόπση και γαλουχία

Κατά τη διάρκεια μελετών αναπαραγωγής στα πειραματόζωα, το ZAOLIN® ήταν θανατηφόρο για το έμβρυο και τερατογόνο. Επομένως, το ZAOLIN® δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται κατά την κύηση. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να προταθεί γενετική συμβουλευτική.

Γυναίκες με δυναμική τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το ZAOLIN® περνά στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν την έναρξη της θεραπείας με ZAOLIN®.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

• Αιμοποιητικό Σύστημα

Η περιοριστική τοξικότητα είναι η καταστολή του μυελού των οστών με αποτέλεσμα κυρίως την ουδετεροπενία (G3: 24,3% - G4: 27,8% με το ZAOLIN® ως μόνου παράγοντα), η οποία είναι αναστρέψιμη μέσα σε 5 έως 7 ημέρες και μη συσσωρευτική με το χρόνο.

Αναιμία (G3-4: 7,4% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα) και κοκκιοκυτοπενία (G3-4: 2,5% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα) ενδέχεται να παρουσιασθούν, αλλά σπανίως είναι σοβαρής μορφής.

Σε μερικές περιπτώσεις θεραπείας ανθεκτικού στην ορμονοθεραπεία καρκίνου του προστάτη έχουν αναφερθεί τοξικοί θάνατοι.

• Γαστρεντερικό Σύστημα

Ενδέχεται να παρατηρηθούν ναυτία και έμετος. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επιδράσεων είναι χαμηλή (G3-4: 2,2% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων ενδέχεται να αυξηθεί εφόσον το ZAOLIN® σχετίζεται με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Αντιεμετική αγωγή μπορεί να μειώσει την εμφάνισή τους.

Δυσκοιλιότητα και παραλυτικός ειλεός (βλ. Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα).

Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά μετά την επαναφορά της φυσιολογικής κινητικότητας του εντέρου.

Ενδέχεται να παρατηρηθούν στοματίτιδα και διάρροια, συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας.

• Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Οι νευρολογικές διαταραχές (G3-4: 2,7% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα) περιορίζονται γενικά σε απώλεια των αντανακλαστικών των εν τω βάθει τενόντων. Η ανάπτυξη σοβαρής παραισθησίας με αισθητήρια και κινητικά συμπτώματα είναι σπάνια. Μετά από παρατεταμένη θεραπεία έχει αναφερθεί αδυναμία των κάτω άκρων. Αυτές οι επιδράσεις είναι γενικά αναστρέψιμες.

• Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Το κύριο σύμπτωμα είναι η δυσκοιλιότητα (G3-4: 2,7% με το ZAOLIN® ως μόνου παράγοντα και G3-4: 4,1% με το συνδυασμό του ZAOLIN® και άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων) η οποία σπανίως εξελίσσεται σε παραλυτικό ειλεό. Η συχνότητα εμφάνισης

αυτών των αντιδράσεων ενδέχεται να αυξηθεί εφόσον το ZAOLIN® συνδυάζεται με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

- Δέρμα

Αλωπεκία, συνήθως ήπιας μορφής, ενδέχεται να εμφανισθεί (G>2: 4,1% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα). Σπανίως, το ZAOLIN® μπορεί να προκαλέσει γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις.

- Καρδιαγγειακό Σύστημα

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ισχαιμικής καρδιακής νόσου (στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου).

- Ήπαρ

Έχουν αναφερθεί παροδικές αυξήσεις των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας χωρίς κλινικά συμπτώματα.

- Αναπνευστικό Σύστημα

Όπως συμβαίνει και με τα υπόλοιπα αλκαλοειδή της vinca, δύσπνοια και βρογχόσπασμος ενδέχεται να παρουσιασθούν σε σχέση με τη θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν θεραπεία με ZAOLIN® σε συνδυασμό με mitomycin.

- Τοπικές αντιδράσεις

Όπως και τα υπόλοιπα αλκαλοειδή της vinca το ZAOLIN®, είναι ένας μέτριος φλυκταινογόνος παράγοντας. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ενδέχεται να περιλαμβάνουν ερύθημα, καυστικό άλγος, αλλοίωση στο χρώμα της φλέβας και τοπική φλεβίτιδα (G3-4: 3,7% με το ZAOLIN® ως μόνου χημειοθεραπευτικού παράγοντα).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί τοπική νέκρωση. Η σωστή τοποθέτηση της ενδοφλέβιας βελόνας ή του καθετήρα και bolus ένεση η οποία ακολουθείται από καλή έκπλυση της φλέβας μπορούν να περιορίσουν αυτές τις επιδράσεις.

- Άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις

Αλλεργικές επιδράσεις, κόπωση, πυρετός, αρθραλγία συμπεριλαμβανομένου και του άλγους στη σιαγόνα, μυαλγία, πόνοι σε διάφορα σημεία συμπεριλαμβανομένου του θωρακικού άλγους και του πόνου στο σημείο του όγκου, έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής υπονατριάμιας.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί τυχαίες οξείες υπερδοσολογίες στον άνθρωπο: αυτές μπορεί να προκαλέσουν υποπλασία του μυελού των οστών η οποία μερικές φορές σχετίζεται με πυρετό, λοίμωξη και παραλυτικό ειλεό. Πρέπει να εφαρμοστούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα μαζί με μετάγγιση αίματος και αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος, όπως κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα ιατρό. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία του ZAOLIN®.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: L01C A04 (Αλκαλοειδή της Vinca και ανάλογα)

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το ZAOLIN® είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας της οικογένειας των αλκαλοειδών της vinca όμως, σε αντίθεση με τα άλλα αλκαλοειδή της vinca, το μόριο της καθαρανθίνης της vinorelbine έχει δομικά τροποποιηθεί. Σε μοριακό επίπεδο, δρα στη δυναμική ισορροπία της τουμπουλίνης μέσα στο σύστημα των μικροσωληνίσκων του κυττάρου. Αναστέλλει τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και συνδέεται κατά προτίμηση, στους μιτωτικούς μικροσωληνίσκους, επηρεάζοντας τους αξονικούς μικροσωληνίσκους μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η ικανότητα για αναστολή της ελικοποίησης της τουμπουλίνης είναι μικρότερη από αυτή της vincristine.

Το ZAOLIN® παρεμποδίζει τη μίτωση στη φάση G₂-M, προκαλώντας το θάνατο του κυττάρου στη μετάφαση ή κατά τη διάρκεια της επόμενης μίτωσης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια bolus ένεση ή έγχυση στον άνθρωπο, η vinorelbine αποβάλλεται σε τρεις φάσεις στο αίμα. Ακολουθεί μια φάση αργής αποβολής, με μακρύ τερματικό χρόνο ημιζωής.

Οι μέσες φαρμακοκινητικές παράμετροι αξιολογήθηκαν στο αίμα. Ο τερματικός χρόνος ημιζωής ήταν κατά μέσο όρο 38 ± 10 ώρες. Η κάθαρση του αίματος ήταν υψηλή, προσέγγισε την ηπατική ροή αίματος και ήταν κατά μέσο όρο 0,72 l/h/kg (εύρος 0,32 - 1,26 l/h/kg), ενώ ο όγκος κατανομής στην κατάσταση ισορροπίας ήταν υψηλός, κατά μέσο όρο 21,2 l/kg υποδεικνύοντας εκτενή κατανομή στους ιστούς.

Υπάρχει σημαντική επαναπρόσληψη της vinorelbine στους πνεύμονες όπως αξιολογήθηκε από χειρουργικές πνευμονικές βιοψίες, εμφανίζοντας έως και 300 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις απ' ό,τι στον ορό. Η vinorelbine δεν έχει εντοπισθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ασθενής (13,5%). Όμως, η vinorelbine δεσμεύεται έντονα στα κύτταρα του αίματος και ιδιαίτερα στα αιμοπετάλια (78%).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ενδοφλέβιας vinorelbine, αποδείχθηκαν ότι είναι γραμμικές έως και το επίπεδο δόσης των 45 mg/m².

Η vinorelbine μεταβολίζεται κυρίως από την CYP 3A4 ισομορφή του κυτοχρώματος P450. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν αναγνωρισθεί και κανένας δεν είναι ενεργός εκτός από τον 4-O-deacetylvinorelbine, ο οποίος είναι ο κύριος μεταβολίτης στο αίμα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σουλφονικοί ή γλυκουρονικοί μεταβολίτες. Η νεφρική αποβολή είναι χαμηλή (<20% της δόσης) και σχετίζεται κυρίως με την μητρική ουσία (parent compound). Η απέκκριση μέσω των χοληφόρων είναι η κύρια οδός αποβολής και των μεταβολιτών και της αναλλοίωτης vinorelbine, η οποία είναι η κύρια ουσία που ανακτάται.

Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη συμπεριφορά της vinorelbine. Όμως, η μείωση της δόσης παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας δεν ενδείκνυται λόγω της χαμηλής νεφρικής αποβολής της. Μια πρώτη μελέτη έχει καταγράψει τις επιδράσεις της ηπατικής ανεπάρκειας στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της vinorelbine. Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις λόγω καρκίνου του μαστού και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια αλλαγή στη μέση κάθαρση της vinorelbine παρατηρήθηκε μόνο όταν εμπλέκετο περισσότερο από το 75% του ήπατος. Μια φαρμακοκινητική μελέτη φάσης I για την προσαρμογή της δόσης διεξήχθη σε καρκινικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: 6 ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία (Χολερυθρίνη ≤ 2 x

UNL και Τρανσαμινάσες $\leq 5 \times \text{UNL}$) ακολούθησαν αγωγή με έως και 25 mg/m^2 και 8 ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία (Χολερυθρίνη $> 2 \times \text{UNL}$ και/ή Τρανσαμινάσες $> 5 \times \text{UNL}$) ακολούθησαν αγωγή με έως και 20 mg/m^2 vinorelbine. Η μέση ολική κάθαρση σε αυτές τις δύο υποομάδες ασθενών ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Επομένως, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της vinorelbine δεν τροποποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, σε μια συντηρητική προσέγγιση συνιστάται η δόση να μειώνεται κατά το 1/3 και να παρακολουθούνται στενά οι αιματολογικές παράμετροι σε ασθενή με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια καθώς, η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε σε αυτήν την υποομάδα ασθενών ήταν 20 mg/m^2 . Αποδείχθηκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ έκθεσης της ουσίας στο αίμα και την μείωση των λευκοκυττάρων ή των πολυμορφοπύρηνων (PMN).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αναδεικνύουν οποιοδήποτε ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συνήθεις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, ούτε καρκινογόνο δυναμική.

Υποτίθεται ότι το ZAOLIN® μπορεί να έχει μεταλλαξιογόνο δράση (ανευπλοειδία και πολυπλοειδία) στον άνθρωπο.

Κατά τη διάρκεια μελετών αναπαραγωγής στα πειραματόζωα, το ZAOLIN® ήταν θανατηφόρο και τερατογόνο για το έμβρυο.

Δεν αποδείχθηκαν αιμοδυναμικές επιδράσεις σε σκύλους που ελάμβαναν vinorelbine στη μέγιστη ανεκτή δόση. Μόνο μερικές ελάχιστες, μη σημαντικές διαταραχές της επαναπόλωσης παρατηρήθηκαν όπως και με άλλα αλκαλοειδή της vincα που εξετάστηκαν. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα στα πρωτεύοντα θηλαστικά που ελάμβαναν επαναλαμβανόμενες δόσεις vinorelbine για διάστημα 39 εβδομάδων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

Το ZAOLIN® δεν πρέπει να διαλύεται σε αλκαλικά διαλύματα (υπάρχει ο κίνδυνος να σχηματισθεί ίζημα).

Αυτό το φαρμακευτικό, προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

Το ZAOLIN® δεν πρέπει να δοθεί μετά από την περίοδο λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αποθηκεύεται και διατηρείται στο ψυγείο ($2-8^\circ\text{C}$) προστατευμένο από το φως. Μετά την ανασύσταση διατηρείται για 72 ώρες στο ψυγείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτες με 1 φιαλίδιο.

10mg/ML: Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (χωρητικότητας 3ml), σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, γκρι χρώματος και κάλυμμα flip-top αλουμινίου, με έγχρωμους δίσκους πολυπροπυλενίου.

50mg/5ML: Άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I (χωρητικότητας 6ml), σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, γκρι χρώματος και κάλυμμα flip-top αλουμινίου, με έγχρωμους δίσκους πολυπροπυλενίου.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού

Η προετοιμασία και η χορήγηση του ZAOLIN® πρέπει να γίνονται από εκπαιδευμένο προσωπικό. Πρέπει να φωρώνται κατάλληλα προστατευτικά ματιών, γάντια μιας χρήσης, μάσκα προσώπου και ποδιά μιας χρήσης. Πιθανή ποσότητα που χύθηκε ή διαρροή πρέπει να καθαρίζονται με βρεγμένο πανί.

Κάθε επαφή με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά. Σε περίπτωση επαφής, θα πρέπει να γίνει αμέσως έκπλυση του ματιού με άφθονο διάλυμα φυσιολογικού ορού. Μετά την ολοκλήρωση της αραίωσης, κάθε εκτεθειμένη επιφάνεια πρέπει να καθαρίζεται καλά και τα χέρια και το πρόσωπο πρέπει να πλένονται.

Δεν υπάρχει καμιά ασυμβατότητα περιεχομένου / περιέκτη μεταξύ του ZAOLIN® και του ουδέτερου γυάλινου φιαλιδίου, του σάκου από PVC, του σάκου από vinyl acetate ή των συσκευών έγχυσης με σωληνάρια από PVC.

Συνιστάται να εγχέετε το ZAOLIN® σε χρονικό διάστημα 6-10 λεπτών μετά από διάλυση σε 20-50 ml φυσιολογικού ορού ή διαλύματος 5% δεξτρόζης.

Η χορήγηση θα πρέπει πάντα να ακολουθείται από τουλάχιστον 250 ml ενός ισοτονικού διαλύματος έγχυσης προς έκπλυση της φλέβας.

Το ZAOLIN®, πρέπει να χορηγείται αυστηρά μόνο ενδοφλέβια. Είναι απαραίτητο να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα έχει τοποθετηθεί σωστά στη φλέβα πριν αρχίσει η έγχυση του ZAOLIN®. Εάν το φάρμακο διηθήσει τους περίξ ιστούς κατά τη διάρκεια της χορήγησης, μπορεί να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται η διακοπή της έγχυσης, η έκπλυση της φλέβας με φυσιολογικό ορό και η χορήγηση της υπόλοιπης δόσης σε άλλη φλέβα.

Σε περίπτωση εξαγγείωσης, για να μειωθεί ο κίνδυνος φλεβίτιδας μπορούν να χορηγηθούν αμέσως ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή.

Οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα φαρμάκου ή απορρίμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες και νόμους.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.

Ναούσης 31, Βοτανικός

104 47 Αθήνα

τηλ. 210-34 18 890

fax: 210-34 18 887

Παραγωγός

THYMOORGAN GMBH PHARMAZIE & Co KG, GERMANY

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10mg/ML : 20584/ 5-7-2010

50mg/5ML :21282/ 5-7-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20-6-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

5-7-2010