

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vinorelbine Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg winorelbiny (w postaci winianu)

Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera łącznie 10 mg winorelbiny (w postaci winianu).

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera łącznie 50 mg winorelbiny (w postaci winianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

pH roztworu w zakresie 3,0 -4,0 i osmolalność w zakresie 30-40 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:

- w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane,
- niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Dawkowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień.

W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 - 30 mg/m²) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

Rak piersi z przerzutami

Zazwyczaj stosowana dawka to 25– 30 mg/m² pc, raz na tydzień.

Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m² pc.

Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

W trakcie stosowania winorelbiny w praktyce klinicznej nie stwierdzono żadnych istotnych różnic wśród pacjentów w podeszłym wieku, jeżeli chodzi o odsetek odpowiedzi, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u części tych pacjentów.

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2).

Modyfikacja dawki

Metabolizm i klirens winorelbiny mają miejsce głównie w wątrobie: jedynie 18,5% zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Nie ma prospektywnych badań dotyczących wpływu zmian metabolizmu substancji czynnej na jej efekty farmakodynamiczne, w celu ustalenia wytycznych dotyczących zmniejszenia dawek winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie ulega zmianie.

Mimo to u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m² pc. i dokładnego kontrolowania parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dlatego podanie winorelbiny nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania dożylnego z zastosowaniem aparatury do infuzji, po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podanie dokanałowe jest przeciwwskazane.

Informacje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem oraz warunki przechowywania, patrz punkt 6.6.

Winorelbina może być podawana w powolnym bolusie (6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20 -50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w postaci krótkiego wlewu (20– 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%). Po podaniu, żyła musi zawsze zostać przepłukana 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

4.3 Przeciwwskazania

- Podanie dokanałowe jest przeciwwskazane
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni.
- Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.4 i 4.6)
- W połączeniu ze szczepionką przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Winorelbina należy podawać wyłącznie dożylnie.

Ponieważ hamowanie układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko związane z podawaniem produktu Vinorelbine Accord, podczas leczenia niezbędne jest ścisłe monitorowanie parametrów hematologicznych (oznaczanie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi, neutrofilów i leukocytów, w pierwszym dniu każdego nowego podania).

Głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę jest neutropenia. Działanie to nie kumuluje się, a najniższa wartość (nadir) jest osiągana pomiędzy 7 a 14 dniem leczenia i ustępuje szybko w ciągu 5-7 dni. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż $100\,000/\text{mm}^3$, leczenie należy wstrzymać do czasu uzyskania prawidłowych wartości.

Jeśli u pacjenta występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe wskazujące na zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania tego produktu leczniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w tej grupie pacjentów podano w punkcie 4.2.

Ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki produktu Vinorelbine Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Nie należy stosować produktu leczniczego Vinorelbine Accord w połączeniu z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.

Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie tego produktu leczniczego w przypadku stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze. Jednoczesne stosowanie z innymi żywymi, atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5 – Interakcje swoiste dla winorelbiny). Jednoczesne stosowanie fenytoiny (i wszystkich innych leków cytotoksycznych) oraz itrakonazolu (i wszystkich innych alkaloidów barwinka) nie jest zalecane.

Należy bezwzględnie unikać kontaktu z oczami: istnieje ryzyko silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeżeli produkt leczniczy jest rozpylany pod ciśnieniem. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek kontaktu, należy natychmiast przepłukać oko przy użyciu 0,9% roztworu (9 mg/ml) chlorku sodu oraz skontaktować się z okulistą.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli w szczególności w przypadku jednoczesnego stosowania mitomycyny należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze. Pacjentów leczonych ambulatoryjnie należy poinformować, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia duszności.

W populacji japońskiej ze zwiększoną częstością występują przypadki śródmiąższowej choroby płuc. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym zwrócić na to szczególną uwagę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Częste interakcje dla wszystkich leków cytotoksycznych:

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy w przypadku nowotworów, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność wewnątrzsobnicza dotycząca krzepnięcia krwi podczas chorób i możliwość występowania interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową wymagają, w przypadku zastosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, zwiększenia częstości oznaczeń wskaźnika INR (ang. International Normalised Ratio).

- Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:

Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej (patrz punkt 4.3).

- Niezalecane jednoczesne stosowanie:

- Żywe, atenuowane szczepionki (dla szczepionki przeciw żółtej febrze, patrz Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie): ryzyko potencjalnie śmiertelnej choroby ogólnoustrojowej. Ryzyko to jest większe u pacjentów, którzy są już poddawani immunosupresji z powodu choroby podstawowej. Jeśli jest to możliwe, zaleca się stosowanie szczepionek inaktywowanych (poliomyelitis) (patrz punkt 4.4).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego fenytoiny przez lek cytotoksyczny lub zwiększone ryzyko toksyczności lub utrata skuteczności leku cytotoksycznego z powodu zwiększonego metabolizmu wątrobowego spowodowanego przez fenytoinę.

- Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka:

- Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane:

Itrakonazol: zwiększenie neurotoksyczności alkaloidów barwinka w wyniku zmniejszenia ich metabolizmu wątrobowego.

- Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć:

Mitomycyna C: zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli i duszności. Odnotowano rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc.

W związku z tym, że alkaloidy barwinka są substratami glikoproteiny P i nie ma żadnych swoistych badań, konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania produktu Vinorelbine Accord z silnymi modulatorami tego transportera błonowego.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami tego transportera (np. rytonawirem, klarytromycyną, cyklosporyną, werapamilem, chinidyną) lub induktorami (np. patrz lista induktorów CYP3A4) może wpływać na stężenie winorelbiny.

Interakcje swoiste dla winorelbiny:

Leczenie skojarzone produktem Vinorelbine Accord i innymi lekami toksycznymi dla szpiku może nasilać działania niepożądane leków hamujących czynność szpiku kostnego.

CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie produktu Vinorelbine Accord, toteż leczenie skojarzone z silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, teltromycyna, nefazodon) może zwiększać stężenie winorelbiny w surowicy, a stosowanie jednocześnie z silnymi induktorami tego

izoenzymu (np. ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca) może zmniejszać stężenie winorelbiny w surowicy.

Jednoczesne stosowanie produktu Vinorelbine Accord i cisplatyny wskazuje, że nie istnieją wzajemne interakcje między parametrami farmakokinetycznych podczas różnych cykli leczenia. Jednakże, częstość występowania granulocytopenii związanej z podawaniem produktu Vinorelbine Accord w połączeniu z cisplatyną jest większa, niż podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord w monoterapii.

W jednym z przeprowadzonych badań klinicznych I fazy stwierdzono zwiększoną częstość występowania neutropenii III/IV stopnia, kiedy z winorelbina podawaną dożylnie stosowano lapatynib. W badaniu tym zalecana dawka winorelbiny podawanej dożylnie w 1. i 8. dniu 3-tygodniowego cyklu leczenia wyniosła 22,5 mg/m² pc., kiedy stosowana była w skojarzeniu z lapatynibem w dawce 1000 mg raz na dobę. Tego rodzaju skojarzenie należy stosować z zachowaniem ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i badań farmakologicznego działania produktu leczniczego, podejrzewa się, że produkt powoduje poważne wady wrodzone, jeśli jest podawany w trakcie ciąży.

Winorelbina jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia winorelbina. W przypadku istotnych wskazań, pacjentki w ciąży powinny odbyć konsultację lekarską dotyczącą ryzyka szkodliwych skutków dla dziecka. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość poradnictwa genetycznego.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i trzy miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka kobiecego. Przenikania winorelbiny do mleka nie oceniano w badaniach na zwierzętach. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, toteż karmienie piersią musi zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia winorelbina (patrz punkt 4.3).

Płodność

Winorelbina może mieć działanie genotoksyczne. Dlatego też mężczyznom, którzy są leczeni winorelbina, zaleca się, aby unikali poczęcia dzieci w czasie trwania leczenia i do 6 miesięcy (minimum 3 miesiące) po jego zakończeniu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić się odnośnie możliwości przechowania nasienia, ponieważ po leczeniu winorelbina istnieje ryzyko trwałej niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny, winorelbina nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, ze względu na niektóre działania niepożądane leku, pacjenci leczeni winorelbina powinni zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż sporadycznie, wymieniono poniżej i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania. Częstość definiowana jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), według konwencji MedDRA dotyczącej częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu są: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, toksyczność względem przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żył.

Na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dodano inne działania niepożądane, zgodnie z klasyfikacją MedDRA (częstość nieznana).

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych:

Działania podano zgodnie z klasyfikacją WHO (stopień 1=G1; stopień 2=G2; stopień 3=G3; stopień 4=G4; stopień 1-4=G1-4); stopień 1-2=G1-2; stopień 3-4=G3-4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy, itp.), łagodne lub umiarkowane, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Niezbyt często: Ciężka posocznica z niewydolnością narządów wewnętrznych. Posocznica.

Bardzo rzadko: Powikłana posocznica, niekiedy prowadząca do śmierci.

Częstość nieznana: Posocznica neutropeniczna.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące głównie do neutropenii (G3: 24,3%; G4: 27,8%), ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie. Niedokrwistość (G3-4: 7,4%).

Często: Trombocytopenia (G3-4: 2,5%); rzadko ciężka.

Częstość nieznana: Gorączka neutropeniczna.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, np. anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcje anafilaktoidalne.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Częstość nieznana: Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: Ciężka hiponatremia.

Częstość nieznana: Jadłowstręt.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: Zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% podczas monoterapii produktem Vinorelbine Accord); nudności i wymioty (G3-4: 2,2%); leki przeciwwymiotne mogą zmniejszyć ich występowanie. Głównym objawem są zaparcia (G 3-4: 2,7%), które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność jelit podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord w monoterapii oraz (G3-4: 4,1%) w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Często: Biegunka, zazwyczaj łagodna do umiarkowanej.

Rzadko: Porażenna niedrożność jelit - leczenie można wznowić po przywróceniu prawidłowej motoryki jelit.

Zgłaszano zapalenie trzustki.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Zaburzenia neurologiczne (G 3-4: 2,7%), w tym utrata głębokich odruchów ścięgniastych. Osłabienie kończyn dolnych zgłaszano w przypadku długotrwałej chemioterapii.

Niezbyt często: Ciężkie parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi.

Działania te są zazwyczaj odwracalne.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: Może wystąpić łysienie, zazwyczaj łagodne (G3-4: 4,1%, w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord jako jedynego chemioterapeutyku).

Rzadko: Podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord zgłaszano uogólnione reakcje skórne.

Częstość nieznana: Rumień dłoni i stóp.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Choroba niedokrwienna serca (dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego).

Bardzo rzadko: Tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie i uczucie zimna w kończynach.

Rzadko: Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo często: Zgłaszano przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby (G 1-2) bez objawów klinicznych (AspAT u 27,6% i AlAT u 29,3%).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Podobnie jak w przypadku innych alkaloidów barwinka, podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord może wystąpić duszność i skurecz oskrzeli.

Rzadko: Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie u pacjentów leczonych produktem Vinorelbine Accord w skojarzeniu z mitomycyną.

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: Ból stawów, w tym ból szczęki; ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: Stany w miejscu podania mogą obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żył (G 3-4: 3,7% podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord jako jedynego chemioterapeutyku).

Często: U pacjentów leczonych produktem Vinorelbine Accord zgłaszano występowanie osłabienia, zmęczenia, gorączki, bólu o różnym umiejscowieniu, w tym bólu w klatce piersiowej i bólu w obrębie guza.

Rzadko: Rzadko obserwowano miejscową martwicę. Prawidłowe ułożenie igły dożylniej lub cewnika i wstrzyknięcie w bolusie, a następnie przepłukanie żyły, może ograniczyć te działania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu Vinorelbine Accord może powodować hipoplazję szpiku kostnego, której czasem towarzyszy zakażenie, gorączka i porażenna niedrożność jelit.

Postępowanie

Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące w połączeniu z przetoczeniem krwi i podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, zgodnie z kryterium lekarza.

Antidotum

Nie jest znane antidotum dla przedawkowania produktu Vinorelbine Accord.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy *Vinca* i ich pochodne.

Kod ATC: L01C A04

Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

Bezpieczeństwo i skuteczność winorelbiny u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze w pełni ustalone. Dane kliniczne z badań fazy II z użyciem winorelbiny podawanej dożylnie 33 i 46 pacjentom pediatrycznym z nawracającymi guzami litymi, włączając mięsaka prążkowego komórkowego (rhabdomyosarcoma), inne mięsaki tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, tłuszczakomięsaka, mięsaka maziówkowego, włókniakomięsaka, raka ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsaka i neuroblastoma, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² w D1 i D8 co 3 tygodnie, lub raz w tygodniu przez 6 tygodni, co 8 tygodni, nie wykazały znaczącego działania klinicznego. Profil toksyczności były zbliżony do profilu zgłaszanego u dorosłych pacjentów (patrz rozdział 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych winorelbiny we krwi.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża, średnio $21,2 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1}$ (zakres: 7,5-39,7 $\text{l} \cdot \text{kg}^{-1}$), co wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach.

Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (13,5%), natomiast wiązanie z komórkami krwi jest silne. 78% całkowitej winorelbiny związanej z komórkami krwi była związana z płytkami krwi a 4,8 % z limfocytami.

Winorelbina jest w znacznym stopniu wychwytywana w płucach; na podstawie biopsji chirurgicznej płuc stwierdzono stężenie do 300 razy większe, niż w surowicy. Nie wykryto winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny są wytwarzane przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450, z wyjątkiem 4-O-diacetylowinorelbiny, wytwarzanej prawdopodobnie przez karboksyloesterazy. 4-O-diacetylowinorelbina jest jedynym czynnym metabolitem i głównym metabolitem obserwowanym we krwi.

Nie stwierdzono koniugatów siarczanowych lub glukuronidowych.

Eliminacja

Średni okres półtrwania winorelbiny w końcowej fazie eliminacji wynosi ok. 40 godzin. Eliminacja z krwi jest znaczna i zbliżona do przepływu krwi przez wątrobę, wynosząc średnio $0,72 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (zakres: 0,32-1,26 $\text{l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Klirens nerkowy jest niewielki (< 20% dawki podanej dożylnie) i dotyczy głównie związku macierzystego.

Wydalenie przez drogi żółciowe stanowi główną drogę eliminacji metabolitów i niezmienionej winorelbiny, stanowiącej główny wykrywany związek.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie oceniano wpływu niewydolności nerek na dostępność winorelbiny. Jednakże, ze względu na niewielki klirens nerkowy, nie ma konieczności zmniejszenia dawki w przypadku niewydolności nerek.

Pierwsze badanie dotyczyło wpływu niewydolności wątroby na farmakokinetykę winorelbiny u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do wątroby. Badanie pokazało zmiany średniego klirensu winorelbiny tylko w przypadku, kiedy zajęte było powyżej 75% wątroby.

Przeprowadzono badanie fazy I farmakokinetyki z dostosowaniem dawki u pacjentów nowotworami i niewydolnością wątroby: u 6 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością (bilirubina $\leq 2 \times$ GGN i aminotransferazy $\leq 5 \times$ GGN) leczonych dawkami do 25 mg/m^2 i u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością (bilirubina $> 2 \times$ GGN i (lub) aminotransferazy $> 5 \times$ GGN) leczonych dawkami do 20 mg/m^2 pc. Średni całkowity klirens w tych dwóch grupach pacjentów był podobny do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Oznacza to, że farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby.

Niemniej jednak, jako środek ostrożności zaleca się podawanie zmniejszonej dawki 20 mg/ m² i ściśle monitorowanie parametrów hematologicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badanie produktu Vinorelbine Accord u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc pokazało, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Mając jednak na uwadze osłabienie pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność zwiększając dawkę produktu Vinorelbine Accord (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że istnieje silna zależność pomiędzy ekspozycją krwi na winorelbine a zmniejszeniem liczby leukocytów lub leukocytów wielojądrzastych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działaniem toksycznym ograniczającym stosowanie leku u zwierząt jest zahamowanie czynności szpiku kostnego.

W badaniach przeprowadzonych u zwierząt, winorelbina indukowała powstawanie aneuploidów i poliploidów. Można przyjąć, że u ludzi winorelbina może również wykazywać działanie genotoksyczne (indukowanie powstawania aneuploidów i poliploidów).

Wyniki badań nad działaniem rakotwórczym u myszy i szczurów były negatywne, ale badano tylko małe dawki.

Podczas badań reprodukcji u zwierząt, działanie było obserwowane po podaniu dawek subterapeutycznych. Zaobserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód, taki jak wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu i opóźnienie kostnienia.

Działanie teratogenne (zlewianie się kręgów, brak żeber) było obserwowane po dawkach toksycznych dla matek. Ponadto spermatogeneza oraz wydzielanie gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych były zmniejszone, ale płodność u szczurów nie była obniżona.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Leku Vinorelbine Accord nie wolno rozcieńczać roztworami o odczynie zasadowym (ryzyko wytrącania).

- Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte opakowanie: 2 lata.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C.

Produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia (chyba że chyba że otwarcie i rozcieńczenie wykonywane były w warunkach aseptycznych wykluczających zanieczyszczenie mikrobiologiczne) produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, wówczas na użytkownika ciąży odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania produktu przed podaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2° C - 8° C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Vinorelbine Accord jest dostępny w fiolkach ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Winorelbina Accord jest pakowana w fiolki po 1 i 5 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tylko odpowiednio przeszkolony personel może przygotowywać i podawać produkt Vinorelbine Accord. W celu uniknięcia narażenia personelu w ciąży należy zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy stosować odpowiednią odzież ochronną (okulary ochronne, rękawice jednorazowe, maseczkę na twarz i jednorazowe fartuchy). W celu uniknięcia wycieku roztworu należy ostrożnie montować zestawy do infuzji ze strzykawkami (zaleca się stosowanie systemów połączeń Luer-lock). Należy ostrożnie obchodzić się z wydaliniami i wymiocinami.

W przypadku rozlania lub wycieku należy dokładnie wytrzeć powierzchnię. Należy bezwzględnie unikać kontaktu roztworu z oczami. W razie dostania się leku do oczu należy natychmiast przemyć oczy roztworem soli fizjologicznej. Po zakończeniu przygotowania produktu leczniczego do użycia należy dokładnie oczyścić wszystkie powierzchnie narażone na kontakt z lekiem oraz umyć ręce i twarz. Nie stwierdzono niezgodności między produktem Vinorelbine Accord a fiolkami z przezroczystego szkła, workami poliwinylowymi (PCW) lub wykonanymi z octanu winylu oraz zestawami infuzyjnymi z drenem z PCW. Vinorelbine Accord może być podawany w powolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Po podaniu należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml soli fizjologicznej w celu przepłukania żyły.

Vinorelbine Accord należy podawać wyłącznie dożylnie. Bardzo ważne jest, aby przed rozpoczęciem infuzji sprawdzić, czy kaniula jest prawidłowo umieszczona w żyłę. W przypadku wycieku produktu Vinorelbine Accord do okolicznych tkanek może wystąpić znaczne podrażnienie. Należy wówczas przerwać infuzję, przepłukać żyłę roztworem soli fizjologicznej, a pozostałą część dawki podać do innej żyły.

W razie wynaczynienia, w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia żył, należy podać dożylnie glikokortykoidy.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23739

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15.02.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO