

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NAVELBINE, 20 mg, kapsułki miękkie

NAVELBINE, 30 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 20 mg winorelbiny w postaci winorelbiny winianu.

Każda kapsułka miękka zawiera 30 mg winorelbiny w postaci winorelbiny winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda dawka 20 mg i 30 mg zawiera etanol i sorbitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Navelbine 20mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka zawiera 5 mg etanolu (alkoholu) oraz 5,36 mg sorbitolu

Navelbine 30mg kapsułki miękkie

Każda kapsułka zawiera 7,5 mg etanolu (alkoholu) oraz 8,11 mg sorbitolu

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Navelbine, 20 mg, kapsułki miękkie: jasnobrązowe kapsułki z nadrukiem N20

Navelbine, 30 mg, kapsułki miękkie: różowe kapsułki z nadrukiem N30

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana u dorosłych pacjentów w leczeniu:

- zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jako monoterapia lub w skojarzeniu z inną chemioterapią
- jako leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z chemioterapią bazującą na platynie
- zaawansowanego raka piersi jako monoterapia lub w skojarzeniu z innymi czynnikami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

- *W monoterapii:*

Zalecane dawkowanie:

Trzy pierwsze podania 60 mg/m^2 powierzchni ciała powtarzane co tydzień

Kolejne podania

Po trzecim podaniu, zalecane jest zwiększenie dawki Navelbine do 80 mg/m^2 na tydzień, poza przypadkami, kiedy podczas pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m^2 liczba neutrofilów raz osiągnęła wartość poniżej $500/\text{mm}^3$ lub więcej niż raz $500\text{-}1000/\text{mm}^3$.

Liczba neutrofilów podczas pierwszych trzech podań 60 mg/m ² /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥500 oraz <1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥500 oraz <1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500
Zalecana początkowa dawka czwartego podania	80	80	60	60

Modyfikacja dawki

W przypadku planowanych dawek po 80 mg/m², jeżeli poziom neutrofilów wynosi mniej niż 500/mm³ lub więcej niż raz w granicach od 500 do 1000/mm³, podanie następnej dawki należy odroczyć do czasu uzyskania poprawy, a dawkę zmniejszyć z 80 mg/m² do 60 mg/m² na tydzień przez 3 kolejne podania.

Liczba neutrofilów po 4. podaniu dawki 80 mg/m ² /tydzień	Liczba Neutrofilów >1000	Liczba Neutrofilów ≥500 oraz <1000 (1 przypadek)	Liczba Neutrofilów ≥500 oraz <1000 (2 przypadki)	Liczba Neutrofilów <500
Zalecana początkowa dawka kolejnego podania	80		60	

Istnieje możliwość powtórnego zwiększenia dawki z 60 mg/m² do 80 mg/m² tygodniowo, jeżeli poziom neutrofilów nie obniży się poniżej 500/mm³ lub więcej niż jeden raz będzie w granicach 500-1000/mm³ w czasie trzech podań dawki 60 mg/m² zgodnie z zasadami wcześniej ustalonymi w czasie pierwszych trzech podań produktu.

- *W terapii łączonej:*

Dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia.

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m² postaci doustnej odpowiada 30 mg/m² postaci dożylniej, zaś 60 mg/m² postaci doustnej odpowiada 25 mg/m² postaci dożylniej. Przeliczenie to należy przyjąć jako podstawę do tworzenia mieszanych sposobów dawkowania obejmujących postać doustną jak i dożylną produktu Navelbine, zwiększających komfort pacjenta.

Dla mieszanych sposobów dawkowania dawka i schemat podawania produktu leczniczego będą przystosowane do protokołu leczenia.

Nawet dla pacjentów z BSA ≥2 m² całkowita dawka nigdy nie powinna przekraczać 120 mg/tydzień przy 60 mg/m²/tydzień oraz 160 mg/tydzień przy 80 mg/m².

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani ssać. Zaleca się przyjmować kapsułki z niewielką ilością jedzenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wykazuje istotnych różnic w odpowiedzi na terapię produktem Navelbine u pacjentów w podeszłym wieku, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w tej grupie wiekowej. Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy Navelbine może być podawany w standardowej dawce 60 mg/m²/tydzień pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST pomiędzy 1,5 i 2,5 x ULN). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby produkt Navelbine należy podawać w dawce 50 mg/m²/tydzień (bilirubina pomiędzy 1,5 i 3 x ULN, niezależnie od ALT i AST). Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących tej populacji konieczną do określenia właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa, produkt Navelbine jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszenia dawki produktu Navelbine u tych pacjentów (patrz punkt 4.4, 5.2).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących usuwania i przygotowania produktu Navelbine (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy Vinca, albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Choroby mające znaczący wpływ na wchłanianie,
- Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego,
- Liczba neutrofilów < 1500/mm³ lub ciężka, obecnie lub w niedalekiej przeszłości ostra infekcja (w ciągu ostatnich dwóch tygodni),
- Liczba płytek krwi < 10 000/mm³,
- Laktacja (patrz punkt 4.6),
- Długotrwała terapia tlenowa,
- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

- Produkt leczniczy Navelbine powinien być przepisywany przez lekarza specjalistę, który ma doświadczenie w stosowaniu chemioterapii, a także posiada możliwość monitorowania leków cytotoksycznych.
- Roztwór wypełniający kapsułkę ma własności drażniące.
 - Jeżeli pacjent przez przypadek rozgryzie lub ssie kapsułkę, należy niezwłocznie przepłukać jamę ustną wodą lub roztworem fizjologicznym soli.
 - Nie należy połykać uszkodzonej lub przeciętej kapsułki, tylko zwrócić ją lekarzowi lub farmaceutce, aby została zniszczona we właściwy sposób.
 - Jeśli dojdzie do kontaktu ze skórą, błonami śluzowymi lub okiem, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane - roztworem fizjologicznym soli, ponieważ może powodować ich uszkodzenie.

W razie wymiotów, które wystąpią w ciągu kilku godzin po podaniu leku, nigdy nie należy podawać powtórnie wcześniejszej dawki. Leczenie wspomagające antagonistami 5HT₃ (np. ondansetron, granisetron) powinno ograniczyć występowanie tych objawów (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania produktu Navelbine doustnie nudności i (lub) wymioty występują częściej niż podczas stosowania dożylnego. Zaleca się profilaktykę lekami przeciwwymiotnymi.

Podczas leczenia powinna być prowadzona ścisła kontrola morfologii krwi (w dniu przed każdym nowym podaniem produktu należy oznaczyć stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów i płytek).

Dawkowanie powinno być zależne od wyników morfologii.

- Jeżeli liczba neutrofilów jest mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ i (lub) liczba płytek wynosi poniżej $100\,000/\text{mm}^3$, należy odroczyć podanie produktu do czasu normalizacji.
- Przy zwiększeniu dawki z 60 do $80\text{ mg}/\text{m}^2$ na tydzień, po podaniu trzeciej dawki (patrz punkt 4.2).
- Jeżeli przy dawce $80\text{ mg}/\text{m}^2$ liczba neutrofilów wyniesie poniżej $500/\text{mm}^3$ lub więcej niż raz obniży się do wartości $500\text{-}1000/\text{mm}^3$, należy nie tylko opóźnić podanie następnej dawki, ale również zmniejszyć ją do $60\text{ mg}/\text{m}^2$ na tydzień. Możliwe jest ponowne zwiększenie dawki z 60 do $80\text{ mg}/\text{m}^2$ na tydzień (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych wykazano, że jeśli dawkowanie rozpoczynano od $80\text{ mg}/\text{m}^2$, u kilku pacjentów, łącznie z tymi mało sprawnymi fizycznie, rozwinęła się ciężka neutropenia. Dlatego zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła $60\text{ mg}/\text{m}^2$ i jeśli jest tolerowana, wzrastała do $80\text{ mg}/\text{m}^2$ tak jak opisano w punkcie 4.2.

- U pacjentów z objawami wskazującymi na infekcję należy bardzo szybko przeprowadzić rozpoznanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy szczególnie uważać, przepisując produkt leczniczy pacjentom:

- z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 4.8).
- mało sprawnym fizycznie.

Produkt Navelbine nie powinien być stosowany równocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze. Nie należy stosować w skojarzeniu z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będących silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Nie należy jednocześnie podawać produktu Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) ani z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów *Vinca*).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby badano poniższe schematy dawkowania produktu Navelbine podawanego doustnie:

- dawkę $60\text{ mg}/\text{m}^2$ otrzymywali pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $< 1,5 \times \text{ULN}$ oraz ALT i (lub) AST od $1,5$ do $2,5 \times \text{ULN}$);
- dawkę $50\text{ mg}/\text{m}^2$ otrzymywali pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina pomiędzy $1,5$ i $3 \times \text{ULN}$, niezależnie od poziomu ALT oraz AST).

Bezpieczeństwo i farmakokinetyka winorelbiny nie ulegały zmianie w tej grupie pacjentów podczas stosowania badanego dawkowania.

Nie badano podawania doustnego produktu Navelbine u osób z ciężką niewydolnością wątroby z tego względu, że produkt jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2, 5.2).

Ponieważ wydalanie drogą nerek jest niewielkie, nie jest uzasadnione zmniejszenie dawki produktu Navelbine u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względów farmakokinetycznych (patrz punkty 4.2, 5.2).

Ten produkt leczniczy zawiera odpowiednio $5,36\text{ mg}$ lub $8,11\text{ mg}$ sorbitolu w każdej kapsułce. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera odpowiednio 5 mg lub $7,5\text{ mg}$ alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce. Ilość alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mml sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, w przypadku chorób nowotworowych często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. Duża zmienność międzyosobnicza dotycząca czynności układu krzepnięcia podczas chorób i możliwość występowania interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową wymaga, w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych, zwiększenia częstości wykonywania oznaczeń wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*).

- Jednoczesne użycie jest przeciwwskazane:

Szczepionka przeciwko żółtej febrze: potencjalne ryzyko wystąpienia śmiertelnej, ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej.

- Jednoczesne użycie nie jest zalecane:

Stosowanie szczepionek zawierających osłabione żywe drobnoustroje (za wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze) nie jest zalecane, ze względu na ryzyko wystąpienia choroby ogólnoustrojowej z możliwością zgonu pacjenta. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z istniejącą immunosupresją z powodu choroby podstawowej. Jeśli istnieje, należy stosować, szczepionkę inaktywowaną (*Poliomyelitis*).

Fenytoina: Występuje ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania żołądkowo-jelitowego fenytoiny czy zmniejszenia skuteczności winorelbiny z powodu zwiększonego metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

- Jednoczesne użycie, które powinno być starannie rozważone:

Cyklosporyna, takrolimus: należy wziąć pod uwagę możliwość nasilonej immunosupresji z ryzykiem rozrostu tkanki limfatycznej.

Interakcje swoiste dla alkaloidów *Vinca*

- Jednoczesne użycie nie jest wskazane:

Itrakonazol: zwiększa neurotoksyczność alkaloidów *Vinca*, co jest spowodowane nasileniem ich metabolizmu wątrobowego

- Jednoczesne użycie, które musi być wzięte pod uwagę

Mitomycyna C: zwiększa ryzyko skurczu oskrzeli, a także duszności, w rzadkich przypadkach obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc.

- Alkaloidy *Vinca* znane są jako substraty dla glikoprotein P i w związku z brakiem odpowiednich badań należy podjąć środki ostrożności stosując produkt Navelbine z silnymi modulatorami tego transportera błonowego.

Interakcje swoiste dla winorelbiny:

Kojarzenie produktu Navelbine z innymi lekami o znanej toksyczności w stosunku do szpiku kostnego może prowadzić do zaostżenia mielosupresji.

Nie ma wzajemnej farmakokinetycznej interakcji winorelbiny z cisplatyną podczas wielu cykli leczenia. Jednakże częstość występowania granulocytopenii towarzyszącej podaniu Navelbine razem z cisplatyną jest większa niż w przypadku produktu Navelbine stosowanego w monoterapii.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnej farmakokinetycznej interakcji produktu Navelbine z innymi chemioterapeutykami (np. paklitaksel, docetaksel, kapecytabina i cyklofosfamid podawany doustnie).

W związku z faktem, że metabolizm Navelbine głównie przebiega z udziałem CYP 3A4, silne inhibitory tego izoenzymu (jak np. ketokonazol, itrakonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi, a kojarzenie z silnymi induktorami tego izoenzymu (jak np. ryfampicyna, fenytoina) może powodować zmniejszenie stężenia winorelbiny we krwi.

Leki przeciwwymiotne takie jak antagoniści 5HT₃ (np. ondansetron, granisteron) nie wpływają na farmakokinetykę produktu Navelbine (patrz punkt 4.4).

Sugerowano zwiększoną częstość występowania neutropenii stopnia 3/4 w przypadku dożylnego podawania jednocześnie winorelbiny i lapatynibu podczas jednego badania klinicznego fazy I. W badaniu tym, zalecana dawka dożylną formy winorelbiny, w schemacie 3-tygodniowym, w dniu 1 i dniu 8 wynosiła 22,5 mg/m², w połączeniu z dzienną dawką 1000 mg lapatynibu. W przypadku takiego jednoczesnego podania należy zachować dużą ostrożność.

Nie zaobserwowano, by równoczesne podanie produktu z jedzeniem powodowało zmianę farmakokinetyki winorelbiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny i teratogeny wpływ na płód (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i działanie farmakologiczne produktu leczniczego uważa się, że istnieje ryzyko uszkodzenia płodów i zarodków.

W związku z tym stosowanie produktu Navelbine jest przeciwwskazane w czasie ciąży, chyba że indywidualne spodziewane korzyści jasno przeważają potencjalne ryzyko. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie leczenia, pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku dla nienarodzonego dziecka i poddać ją uważnej obserwacji. Należy rozważyć możliwość udzielenia porady genetycznej.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja u kobiet i mężczyzn

W związku z potencjalną genotoksycznością winorelbiny (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykontracepcji w trakcie leczenia winorelbina i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykontracepcję w trakcie leczenia winorelbina i przez cztery miesiące po jego zakończeniu.

Ze względu na genotoksyczność winorelbiny, pacjentów, którzy planują ojcostwo po zakończeniu leczenia, należy skierować do specjalisty w zakresie genetyki.

Laktacja

Nie wiadomo, czy winorelbina przenika do mleka kobiecego.

Przenikanie winorelbiny do mleka nie było badane na zwierzętach.

Nie można wykluczyć ryzyka i dlatego należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia produktem Navelbine (patrz punkt 4.3).

Płodność

Mężczyźni leczeni produktem Navelbine nie powinni planować poczęcia dziecka w trakcie stosowania tego produktu leczniczego ani w ciągu 4 miesięcy po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o ewentualnej możliwości konserwacji nasienia z powodu możliwej nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia winorelbina.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Navelbine na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Opierając się jednak na właściwościach farmakodynamicznych winorelbiny uważa się, że nie wpływa ona na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych winorelbina, biorąc pod uwagę niektóre działania niepożądane tego produktu.

Jest mało prawdopodobne, by produkt Navelbine kapsułki miękkie upośledzał zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak pacjenci powinni być poinformowani, że ich zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być ograniczona, szczególnie gdy równolegle stosuje się terapię osłonową, np. przy użyciu środków przeciwwymiotnych, które w sposób znaczący upośledzają pracę ośrodkowego układu nerwowego.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiony przegląd częstości występowania działań niepożądanych został określony na podstawie badań klinicznych u 316 pacjentów (132 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, 184 pacjentów z rakiem piersi), którzy otrzymywali zalecaną dawkę produktu Navelbine (pierwsze trzy podania 60 mg/m²/tydzień, a następnie 80 mg/m²/tydzień).

Działania niepożądane uszeregowano według grup układów i narządów zgodnie z konwencją MedDRA oraz ze względu na częstość występowania.

Dodatkowe działania niepożądane zebrane poprzez zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań klinicznych zostały dodane zgodnie z klasyfikacją MedDRA z nieznaną częstością.

Reakcje opisano przy użyciu Ogólnych Kryteriów Toksyczności NCI

Bardzo często	≥1/10
Często	≥1/100 do <1/10
Niezbyt często	≥1/1000 do <1/100
Rzadko	≥1/10 000 do <1/1000
Bardzo rzadko	<1/10 000
Nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Navelbine kapsułki miękkie przed wprowadzeniem produktu do obrotu:

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość oraz małopłytkowość, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymioty, biegunka, zapalenia jamy ustnej i zaparcia). Często obserwowano również występowanie zmęczenia i gorączki.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania Navelbine kapsułki miękkie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Produkt Navelbine stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami takimi jak cisplatyna lub kapecytabina.

Najczęściej występujące działania niepożądane zapisane zgodnie z systemem klasyfikacji układów i narządów występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu to: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”, „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” i „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Informacje te są zgodne z danymi zawartymi w punkcie „Przed wprowadzeniem produktu do obrotu”.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje bez neutropenii w różnej lokalizacji G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%

Często: Bakteryjne, wirusowe lub grzybicze infekcje jako wynik zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) upośledzenia systemu immunologicznego (infekcja w przebiegu neutropenii.), zwykle poddające się leczeniu
Infekcja w przebiegu neutropenii G3-4: 3,5%

Nieznana: Posocznica neutropeniczna
Posocznica z komplikacjami, czasem prowadząca do śmierci
Ciężka posocznica czasami z niewydolnością innych narządów

Posocznica

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego z objawami głównie neutropenii G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G4: 25,9%, odwracalne i zależne od dawki
Leukopenia G1-4: 70,6%; G3: 24,7%; G4: 6%
Niedokrwistość G1-4: 67,4%; G3-4: 3,8%
Małopłytkowość G1-2: 10,8%

Często: Neutropenia G4 w połączeniu z gorączką powyżej 38°C włączając gorączkę neutropeniczną: 2,8%

Nieznana: Trombocytopenia G3-4
Pancytopenia

- Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznana: Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)).

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Anoreksja: G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%

Nieznana: Ciężka hiponatremia

- Zaburzenia psychiczne

Często: Bezsenność G1-2: 2,8%

- Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zaburzenia neurosensoryczne G1-2: 11,1% ze zniesieniem głębokich odruchów kostno-stawowych, rzadko o ciężkim przebiegu

Często: Zaburzenia neuromotoryczne G1-4: 9,2%; G3-4: 1,3%
Ból głowy G1-4: 4,1%, G3-4: 0,6%
Zawroty głowy G1-4: 6%; G3-4: 0,6%
Zaburzenia smaku: G1-2: 3,8%

Niezbędnie często: Ataksja stopnia 3: 0,3%

Nieznana: Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

- Zaburzenia oka

Często: Zaburzenia widzenia G1-2: 1,3%

- Zaburzenia serca

Niezbędnie często: Niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca

Nieznana: Zawał mięśnia sercowego u pacjentów z historią występowania chorób serca lub u pacjentów z czynnikami ryzyka.

- Zaburzenia naczyniowe

Często: Nadciśnienie tętnicze G1-4: 2,5%; G3-4: 0,3%
Niedociśnienie tętnicze G1-4: 2,2%; G3-4: 0,6%

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Duszność G1-4: 2,8%; G3-4: 0,3%
Kaszel: G1-2: 2,8%

Nieznana: Zatorowość płucna

- Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności G1-4: 74,7%; G3-4: 7,3%
Wymioty G1-4: 54,7%; G3-4: 6,3%; leczenie wspomagające (np. podawane doustnie setrony) zmniejsza zwykle nasilenie nudności i wymiotów
Biegunka G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%

Zapalenie jamy ustnej G1-4: 10,4%; G3-4: 0,9%
 Ból brzucha G1-4: 14,2%
 Zaparcia G1-4: 19%; G3-4: 0,9%; Właściwe może być zastosowanie środków przeczyszczających u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaparcia i (lub) u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej z morfiną lub lekami morfinopodobnymi.
 Zaburzenia żołądka G1-4: 11,7%
 Często: Zapalenie przełyku G1-3: 3,8%; G3: 0,3%
 Utrudnienie połykania: G1-2: 2,3%
 Niezbyt często: Porażenna niedrożność jelita G3-4: 0,9% (w wyjątkowych przypadkach śmiertelna). Leczenie może być wznowione po odzyskaniu przez jelita prawidłowej motoryki
 Nieznana: Krwawienie z przewodu pokarmowego

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zaburzenia czynności wątroby: G1-2: 1,3%
 Nieznana: Przemijające podwyższenie wyników badań czynności wątroby.

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Łysienie G1-2: 29,4% (zwykle o łagodnym charakterze)
 Często: Reakcje skórne G1-2: 5,7%

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból stawów, w tym ból szczęki
 Ból mięśni G1-4: 7%, G3-4 0,3%

- Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Bolesne oddawanie moczu G1-2: 1,6%
 Inne objawy ze strony układu moczowo-płciowego: G1-2: 1,9%

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie/złe samopoczucie G1-4: 36,7%; G3-4: 8,5%
 Gorączka G1-4: 13,0%, G3-4: 12,1%
 Często: Ból, w tym ból w obrębie guza G 1-4: 3,8%, G3-4 0,6%
 Dreszcze G1-2: 3,8%

- Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zmniejszenie masy ciała G1-4: 25%, G3-4: 0,3%
 Często: Zwiększenie masy ciała G1-2: 1,3%

W przypadku produktu leczniczego Navelbine w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, ciężkie parestezje, osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia rytmu serca, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna, zapaść, dławica piersiowa, skurcz oskrzeli, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie trzustki, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
 Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do hipoplazji szpiku kostnego, czasami z towarzyszącą gorączką i infekcją, z porażoną niedrożnością jelita oraz zaburzeniami czynnością wątroby.

Postępowanie ratunkowe

Lekarz powinien podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące włącznie z transfuzją krwi i zastosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania w takim stopniu, jaki uzna za właściwy. Zaleca się ścisłą obserwację parametrów czynności wątroby.

Antidotum

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania produktu Navelbine.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne:

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy *Vinca* i analogiczne
Kod ATC: L01CA04

Winorelbina jest cytostatycznym środkiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka. W odróżnieniu do innych alkaloidów *Vinca*, katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Na poziomie molekularnym działa na dynamiczną równowagę tubuliny w aparacie mikrotubularnym komórki. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże głównie mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza niż winkrystyny.

Produkt Navelbine hamuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie zbadano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Navelbine u dzieci i młodzieży. Wyniki badań dwóch oddzielnych badań fazy II, w których stosowano winorelbiny dożylnie u 33 i 46 pacjentów w wieku dziecięcym z nawracającymi guzami litymi, włączając: mięśniakomięsak prążkowy, inne mięsaki tkanki miękkiej, mięsak Ewinga, tłuszczakomięsak, maziówczak, włókniakomięsak, nowotwór złośliwy ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsak, nerwiak niedojrzały, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² D1 i D8 co 3 tygodnie lub raz na tydzień przez 6 kolejnych tygodni co 8 tygodni, pokazują nieznaczącą aktywność kliniczną. Toksyczność jest podobna do występującej u osób dorosłych (punkt 4.2).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne były oceniane we krwi.

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym winorelbina jest bardzo szybko wchłaniana i po 1,5-3 godzinach (T_{max}) osiąga maksymalne stężenie we krwi (C_{max}). Po podaniu dawki 80 mg/m² wynosi ono 130 ng/mL. Całkowita biodostępność winorelbiny wynosi około 40% i nie zmienia się nawet w przypadku równoczesnego spożywania pokarmów.

Winorelbina podawana doustnie w dawkach 60 i 80 mg/m² osiąga stężenie we krwi porównywalne odpowiednio do dawek 25 i 30 mg/m² postaci dożylniej.

Zwiększenie stężenia winorelbiny we krwi jest proporcjonalne do dawki aż do 100 mg/m². Indywidualna reakcja na podaną dawkę jest podobna po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

- Dystrybucja

Wartość stałej objętości dystrybucji jest duża i wynosi średnio 21,2 l/kg (w zakresie: 7,5–39,7 l/kg), co wskazuje na rozległą dystrybucję w tkankach.

Stopień wiązania z białkami osocza jest słaby (13,5%); winorelbina silnie wiąże się natomiast z komórkami krwi, głównie z płytkami (78%).

Znaczący wychwyty winorelbiny w płucach potwierdzony przez biopsje chirurgiczne wykazał do 300 razy większe stężenie w tkankach niż w surowicy. Winorelbina nie została znaleziona w ośrodkowym układzie nerwowym.

- **Metabolizm**

Wszystkie metabolity winorelbiny powstają przy udziale CYP3A4, izoformę cytochromu P450, oprócz 4-O-deacetylowinorelbiny, która jest tworzona przy pomocy karboksyloesteraz i jest jedynym czynnym oraz głównym metabolitem występującym we krwi.

Nie obserwowano połączeń (związków sprzężonych) glukuronidowych i sulfonowych.

- **Eliminacja**

Średni okres półtrwania winorelbiny w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin. Klirens we krwi jest wysoki, osiąga poziom przepływu krwi w wątrobie i wynosi 0,72 l/h/kg (w zakresie: 0,32-1,26 l/h/kg).

Wydalenie przez nerki jest małe (<5% podanej dawki) i dotyczy głównie związku macierzystego. Wydalenie z żółcią jest dominującą drogą wydalania zarówno dla niezmienionej winorelbiny, która stanowi główny odzyskany składnik, jak i jej metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

- **Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby**

Wpływ niewydolności nerkowej na farmakokinetykę winorelbiny nie został zbadany. Jednak nie zaleca się zmniejszania dawki w przypadku niewydolności nerek, ze względu na niewielkie wydalanie winorelbiny przez nerki.

Farmakokinetyka nie uległa zmianie po podaniu winorelbiny doustnie w dawce 60 mg/m² pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina < 1,5 x ULN oraz ALT i (lub) AST od 1,5 do 2,5 x ULN) oraz w dawce 50 mg/m² pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina od 1,5 do 3 x ULN niezależnie od poziomu ALT i AST). Nie ma danych dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie należy stosować produktu Navelbine w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4).

- **Pacjenci w podeszłym wieku**

Badania przeprowadzone z winorelbina stosowaną doustnie u pacjentów w podeszłym wieku (≥70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazały, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże, w związku z tym, że starsi pacjenci są osłabieni, należy zachować ostrożność podczas stosowania większych dawek podawanych doustnie (patrz punkt 4.2).

Zależności między farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

Wykazano silny związek między zastosowaną dawką, a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów (PMN).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Winorelbina wywołuje uszkodzenia chromosomów, lecz nie ma działania mutagennego, co wykazano w teście Ames.

Przyjmuje się, że w przypadku produktu Navelbine istnieje możliwość działania mutagennego u człowieka (aneuploidalność, poliploidalność).

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozród wykazały, że winorelbina ma działanie letalne na embrion i płód i jest teratogenna.

U psów otrzymujących winorelbine w maksymalnych tolerowanych dawkach nie obserwowano efektów hemodynamicznych; zaobserwowano tylko podobnie jak w badaniach innych alkaloidów *Vinca* kilka mniejszych, nieznaczających zaburzeń związanych z repolaryzacją.

W badaniach u naczelnych otrzymujących powtarzane przez 39 tygodni dawki winorelbiny nie stwierdzono toksycznego działania na układ sercowo-naczyniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Etanol bezwodny

Woda oczyszczona

Glicerol

Makrogol 400

Osłonka kapsułki dla 20 mg

Żelatyna, glicerol 85%, ANIDRISORB 85/70 (D-sorbitol i roztwór 1,4-sorbitanu), żelaza tlenek żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), trójglicerydy o średniej długości łańcucha, mieszanina trójglicerydów o średniej długości łańcucha i PHOSAL 53 MCT (fosfatydylocholina, glicerydy, etanol).

Osłonka kapsułki dla 30 mg

Żelatyna, glicerol 85%, ANIDRISORB 85/70 (D-sorbitol i roztwór 1,4-sorbitanu), żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), trójglicerydy o średniej długości łańcucha, mieszanina trójglicerydów o średniej długości łańcucha i PHOSAL 53 MCT (fosfatydylocholina, glicerydy, etanol).

Tusz do nadruku

Kwas karminowy (E 120), sodu wodorotlenek, glinu chlorek sześciowodny, hypromeloza, glikol propylenowy, alkohol izopropylowy, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce), w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al zawierający jedną kapsułkę, w tekturowym pudełku.

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

Produkt leczniczy wyłącznie do użytku wewnętrznego podawany doustnie.

Ze względów bezpieczeństwa nieużytą kapsułkę należy zwrócić lekarzowi lub do apteki w celu zniszczenia zgodnie z normami dotyczącymi substancji cytotoksycznych.

Sposób otwarcia systemu zabezpieczającego kapsułkę przed dziećmi:

1. Uciąć blister wzdłuż zaznaczonej linii.
2. Oderwać miękką folię plastikową.
3. Wypchnąć kapsułkę z folii aluminiowej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg: Pozwolenie nr 9450

30 mg: Pozwolenie nr 9451

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2024