

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vinorelbine medac, 20 mg, kapsułki, miękkie
Vinorelbine medac, 30 mg, kapsułki, miękkie
Vinorelbine medac, 80 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera winorelbiny winian, co odpowiada 20 mg winorelbiny.
Każda kapsułka miękka zawiera winorelbiny winian, co odpowiada 30 mg winorelbiny.
Każda kapsułka miękka zawiera winorelbiny winian, co odpowiada 80 mg winorelbiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawierająca 20 mg winorelbiny zawiera 10,54 mg sorbitolu.
Każda kapsułka miękka zawierająca 30 mg winorelbiny zawiera 15,96 mg sorbitolu.
Każda kapsułka miękka zawierająca 80 mg winorelbiny zawiera 29,35 mg sorbitolu.

Każda kapsułka miękka zawierająca 20 mg winorelbiny zawiera 5 mg etanolu bezwodnego.
Każda kapsułka miękka zawierająca 30 mg winorelbiny zawiera 7,5 mg etanolu bezwodnego.
Każda kapsułka miękka zawierająca 80 mg winorelbiny zawiera 20 mg etanolu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Kapsułka, miękka 20 mg: owalna, jasnobrązowa kapsułka miękka o wymiarach 9,0 mm x 7,0 mm z nadrukiem czarnym tuszem „20”.

Kapsułka, miękka 30 mg: podłużna, różowa kapsułka miękka o wymiarach 15,0 mm x 6,0 mm z nadrukiem czarnym tuszem „30”.

Kapsułka, miękka 80 mg: podłużna, bladożółta kapsułka miękka o wymiarach 20,0 mm x 8,0 mm z nadrukiem czarnym tuszem „80”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedrobnokomórkowy rak płuca
Zaawansowany rak piersi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

- W monoterapii:

zalecany schemat dawkowania to:

Trzy pierwsze podania

60 mg/m² powierzchni ciała (pc.) podawane raz w tygodniu.

Kolejne podania

Po trzecim podaniu zalecane jest zwiększenie dawki produktu leczniczego Vinorelbine medac do 80 mg/m² pc. raz w tygodniu, z wyjątkiem pacjentów, u których podczas pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m² pc. liczba neutrocytów spadała poniżej 500/mm³ jeden raz lub spadała do poziomu 500-1000/mm³ więcej niż jeden raz.

Liczba neutrocytów podczas pierwszych trzech podań dawek 60 mg/m ² pc./tydzień	Neutrocyty > 1000	Neutrocyty ≥ 500 i < 1000 (1 incydent)	Neutrocyty ≥ 500 i < 1000 (2 incydenty)	Neutrocyty < 500
Zalecana dawka od czwartego podania	80	80	60	60

Modyfikacja dawki

W przypadku planowanego podawania dawek po 80 mg/m² pc., jeżeli liczba neutrocytów wynosi mniej niż 500/mm³ lub więcej niż jeden raz od 500 do 1000/mm³, podanie należy odroczyć do czasu uzyskania poprawy, a wielkość dawki zmniejszyć z 80 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. na tydzień przez 3 kolejne podania.

Liczba neutrocytów po podaniu 4. dawki 80 mg/m ² pc./tydzień	Neutrocyty > 1000	Neutrocyty ≥ 500 i < 1000 (1 incydent)	Neutrocyty ≥ 500 i < 1000 (2 incydenty)	Neutrocyty < 500
Zalecana dawka przy kolejnym podaniu	80		60	

Istnieje możliwość powtórnego zwiększenia dawki z 60 mg/m² pc. do 80 mg/m² pc. tygodniowo, jeżeli liczba neutrocytów nie zmniejszyła się poniżej 500/mm³ lub więcej niż jeden raz nie zmniejszyła się do poziomu od 500 do 1000/mm³ w czasie trzech podań dawki 60 mg/m² pc., zgodnie z zasadami wcześniej ustalonymi dla trzech pierwszych podań.

- **W przypadku terapii łączonej, dawka i schemat podawania będą dostosowane do protokołu leczenia**

W badaniach klinicznych wykazano, że dawka 80 mg/m² pc. w postaci doustnej odpowiada dawce 30 mg/m² pc. w postaci dożylniej, a 60 mg/m² pc. odpowiada 25 mg/m² pc. Przeliczenie to stanowi podstawę w schematach terapii łączonej, w których stosuje się naprzemiennie postać dożylną i doustną winorelbiny w celu poprawy komfortu pacjenta.

W przypadku terapii skojarzonej, dawka i schemat podawania będą dostosowane do protokołu leczenia.

Nawet u pacjentów z powierzchnią ciała (ang. *body surface area*, *BSA*) ≥ 2 m² całkowita dawka nigdy nie powinna przekraczać 120 mg na tydzień przy zastosowaniu dawki 60 mg/m² pc. podawanej raz w tygodniu oraz 160 mg na tydzień przy zastosowaniu dawki 80 mg/m² pc. podawanej raz w tygodniu.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Z doświadczeń klinicznych nie wynika, aby istniały istotne różnice w odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w tej grupie wiekowej. Wiek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne winorelbiny (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i w związku z tym nie zaleca się jego podawania (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności wątroby

Winorelbine można podawać w standardowej dawce 60 mg/m² pc. na tydzień pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny < 1,5 x górna granica normy, a ALAT i (lub) AspAT od 1,5 do 2,5 x górna granica normy). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 x górna granica normy niezależnie od stężenia ALAT i AspAT), produkt leczniczy Vinorelbine medac należy podawać w dawce 50 mg/m² pc. na tydzień. Nie zaleca się podawania winorelbiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z powodu braku wystarczających danych dotyczących tej populacji koniecznych do określenia właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie przez nerki, nie ma farmakokinetycznego uzasadnienia zmniejszenia dawki produktu leczniczego Vinorelbine medac u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Vinorelbine medac wolno podawać wyłącznie doustnie.

Kapsułki produktu leczniczego Vinorelbine medac należy połykać, popijając wodą bez rozgryzania lub ssania, ponieważ płyn zawarty w kapsułkach jest środkiem drażniącym i może wywierać szkodliwy wpływ po kontakcie ze skórą, oczami lub błoną śluzową. Zaleca się przyjmować kapsułkę z niewielką ilością jedzenia.

Podczas podawania winorelbiny należy przestrzegać specjalnych instrukcji (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Potwierdzona nadwrażliwość na winorelbine lub inne alkaloidy barwinka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba mająca istotny wpływ na wchłanianie.
- Wcześniejsza duża resekcja chirurgiczna żołądka lub jelita cienkiego.
- Liczba neutrocytów < 1500/mm³ lub ciężkie zakażenie występujące obecnie lub ostatnio (w ciągu ostatnich 2 tygodni).
- Liczba płytek krwi < 100 000/mm³.
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Konieczność długotrwałej terapii tlenowej.
- Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Produkt leczniczy Vinorelbine medac powinien być przepisywany przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii i odpowiedni sprzęt do monitorowania leków cytotoksycznych.

Płyn zawarty w kapsułce ma właściwości drażniące. Jeśli pacjent przypadkowo przegryzie lub będzie ssał kapsułkę, należy kilkakrotnie przepłukać usta wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem soli fizjologicznej.

W przypadku, gdy kapsułka została przecięta lub uszkodzona, płyn zawarty w kapsułce, który jest środkiem drażniącym, może powodować uszkodzenia skóry, błon śluzowych lub oczu. Nie należy połykać uszkodzonych kapsułek, tylko zwrócić je do apteki lub przekazać lekarzowi, aby mogły zostać zniszczone we właściwy sposób. Jeśli dojdzie do jakiegokolwiek kontaktu z płynem zawartym w kapsułce, należy natychmiast przemyć miejsce kontaktu wodą lub, co jest bardziej wskazane, roztworem soli fizjologicznej.

W przypadku, gdy w ciągu kilku godzin po przyjęciu leku wystąpią wymioty, nie należy podawać powtórnie wcześniejszej dawki. Leczenie wspomagające, np. antagonistami receptora 5HT₃ (np. ondansetron, granisetron), może ograniczyć występowanie tych objawów (patrz punkt 4.5). Stosowanie produktu leczniczego Vinorelbine medac związane jest z częstszym występowaniem nudności/wymiotów niż stosowanie postaci doustnej winorelbiny. Zaleca się stosowanie profilaktyki lekami przeciwwymiotnymi.

Produkt leczniczy zawiera sorbitol, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę.

Ten produkt leczniczy zawiera 5 mg alkoholu (etanolu) w każdej 20 mg kapsułce miękkiej, co jest równoważne 2,85%. Ilość alkoholu w dawce 20 mg tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Ten produkt leczniczy zawiera 7,5 mg alkoholu (etanolu) w każdej 30 mg kapsułce miękkiej, co jest równoważne 2,85%. Ilość alkoholu w dawce 30 mg tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Ten produkt leczniczy zawiera 20 mg alkoholu (etanolu) w każdej 80 mg kapsułce miękkiej, co jest równoważne 2,85%. Ilość alkoholu w dawce 80 mg tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Podczas leczenia należy prowadzić ścisłą kontrolę parametrów morfologii krwi (w dniu każdego nowego podania produktu leczniczego należy oznaczyć stężenie hemoglobiny oraz liczby leukocytów, neutrocytów i płytek krwi).

Dawkowanie należy ustalić na podstawie wartości parametrów morfologii krwi.

- Jeżeli liczba neutrocytów jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek krwi wynosi poniżej 100 000/mm³, leczenie należy odroczyć do czasu normalizacji wartości parametrów.
- Zwiększanie dawki z 60 do 80 mg/m² pc. na tydzień, po podaniu trzeciej dawki, patrz punkt 4.2.
- Jeżeli po podaniu dawki 80 mg/m² pc. liczba neutrocytów wyniesie poniżej 500/mm³ lub więcej niż jeden raz obniży się do poziomu 500-1000/mm³, należy nie tylko odroczyć podanie następnej dawki, ale również zmniejszyć ją do 60 mg/m² pc. na tydzień. Możliwe jest ponowne zwiększenie dawki z 60 do 80 mg/m² pc. na tydzień, patrz punkt 4.2.

W badaniach klinicznych wykazano, że jeśli leczenie rozpoczynano od dawki 80 mg/m² pc., u nielicznych pacjentów, w tym u pacjentów w złym stanie ogólnym, rozwinęły się ciężkie powikłania neutropeniczne. W związku z tym zaleca się, aby dawka początkowa wynosiła 60 mg/m² pc. i jeśli jest tolerowana, zwiększana była do 80 mg/m² pc., jak opisano w punkcie 4.2.

U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zakażenie należy szybko przeprowadzić diagnostykę.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt leczniczy pacjentom:

- z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- w złym stanie ogólnym.

Winorelbiny nie należy podawać jednocześnie z radioterapią, jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.

Ten produkt leczniczy jest szczególnie przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania ze szczepionką przeciw żółtej febrze, a stosowanie w skojarzeniu z innymi żywymi atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Vinorelbine medac i silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5), a jednoczesne podawanie z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich środków cytotoksycznych) czy itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów barwinka) nie jest zalecane.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby badano podawanie kapsułek produktu leczniczego Vinorelbine medac według poniższych schematów dawkowania:

- 60 mg/m² pc. u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny < 1,5 x górna granica normy, a ALAT i (lub) AspAT od 1,5 do 2,5 x górna granica normy);
- 50 mg/m² pc. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 x górna granica normy niezależnie od stężenia ALAT i AspAT).

Bezpieczeństwo stosowania i parametry farmakokinetyczne nie ulegały zmianie u tych pacjentów podczas stosowania badanych dawek. Nie badano stosowania kapsułek winorelbiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się podawania u tych pacjentów (patrz punkty 4.1 i 5.2).

Wydalenie drogą nerkową jest niewielkie, dlatego zmniejszenie dawki produktu leczniczego Vinorelbine medac u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest uzasadnione ze względów farmakokinetycznych (patrz punkty 4.1 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych:

Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy w przypadku chorób nowotworowych, często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu doustnych leków przeciwzakrzepowych konieczne jest zwiększenie częstości wykonywania oznaczeń wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*) ze względu na dużą zmienność czynności układu krzepnięcia u tego samego pacjenta w czasie choroby i możliwość interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, a lekami przeciwnowotworowymi.

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane:

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:

Żywe, atenuowane szczepionki (szczepionka przeciw żółtej febrze, patrz „Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane”): ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej, która może prowadzić do zgonu. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów z obniżoną odpornością wywołaną chorobą podstawową. Jeśli istnieje taka możliwość, należy stosować szczepionkę inaktywowaną (np. szczepionka przeciwko poliomyelitis).

Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek z powodu zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego wywołanego przez cytotoksyczne produkty lecznicze lub ryzyko utraty skuteczności cytotoksycznych produktów leczniczych z powodu zwiększonego metabolizmu w wątrobie wywołanego przez fenytoinę.

- Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności:
Cyklosporyna, takrolimus: nasilona immunosupresja z ryzykiem rozrostu tkanki limfatycznej.

Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka:

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:

Itrakonazol: zwiększenie neurotoksyczności alkaloidów barwinka z powodu zmniejszenia ich metabolizmu w wątrobie.

Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności:

Mitomycyna C: zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli i duszności, w rzadkich przypadkach obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc.

- Wiadomo, że alkaloidy barwinka są substratami glikoproteiny P i w związku z brakiem odpowiednich badań należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Vinorelbine medac w połączeniu z silnymi modyfikatorami tego transportera przez błonowy.

Interakcje swoiste dla winorelbiny

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vinorelbine medac z innymi produktami leczniczymi o znanym toksycznym wpływie na szpik kostny może nasilać działania niepożądane związane z mielosupresją.

Nie ma wzajemnej farmakokinetycznej interakcji winorelbiny z cisplatyną podczas jednoczesnego stosowania w kilku cyklach leczenia. Jednakże częstość występowania granulocytopenii związanej z podaniem winorelbiny w skojarzeniu z cisplatyną jest większa niż w przypadku podania winorelbiny w monoterapii.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnej farmakokinetycznej interakcji produktu leczniczego Vinorelbine medac z kilkoma innymi środkami chemioterapeutycznymi (paklitaksel, docetaksel, kapecytabina i cyklofosfamid podawany doustnie).

Metabolizm winorelbiny przebiega głównie z udziałem CYP 3A4, dlatego jednoczesne podanie z silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. ketokonazol, itrakonazol) może zwiększać stężenie winorelbiny we krwi, a skojarzenie z silnymi induktorami tego izoenzymu (np. ryfampicyna, fenytoina) może zmniejszać stężenie winorelbiny we krwi.

Leki przeciwwymiotne, takie jak antagoniści 5HT₃ (np. ondansetron, granisetron), nie wpływają na farmakokinetykę produktu leczniczego Vinorelbine medac, kapsułki miękkie (patrz punkt 4.4).

Wyniki jednego badania klinicznego fazy I wskazywały na zwiększoną częstość występowania neutropenii stopnia 3/4 w przypadku dożylnego podawania jednocześnie winorelbiny i lapatynibu. W badaniu tym, zalecana dawka dożylnego podawania winorelbiny w schemacie 3-tygodniowym podawana w dniu 1 i dniu 8 wynosiła 22,5 mg/m² i była stosowana w skojarzeniu z lapatynibem w dawce dobowej 1000 mg. W przypadku takiego leczenia skojarzonego należy zachować ostrożność.

Pokarm nie zmienia farmakokinetyki winorelbiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania winorelbiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i działanie farmakologiczne produktu leczniczego uważa się, że istnieje potencjalne ryzyko uszkodzenia zarodka i płodu.

W związku z tym winorelbiny nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba, że spodziewane korzyści indywidualne wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko. W przypadku zajścia w ciążę w trakcie

leczenia, pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku dla nienarodzonego dziecka i starannie monitorować przebieg ciąży. Należy rozważyć możliwość udzielenia porady genetycznej.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i przez co najmniej 7 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy winorelbina przenika do mleka ludzkiego.

W badaniach na zwierzętach nie badano przenikania winorelbiny do mleka.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych mlekiem matki, dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem Vinorelbine medac należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Mężczyźni powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia produktem leczniczym Vinorelbine medac i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady na temat przechowywania nasienia z powodu możliwej nieodwracalnej niepłodności w wyniku leczenia winorelbina.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu winorelbiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak w oparciu o profil farmakodynamiczny winorelbina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych winorelbina, biorąc pod uwagę jej niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Ogólna częstość występowania zgłoszonych działań niepożądanych została określona na podstawie badań klinicznych u 316 pacjentów (132 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i 184 pacjentów z rakiem piersi), którzy otrzymali zalecany schemat dawkowania winorelbiny (pierwsze trzy podania 60 mg/m² pc. na tydzień, a następnie 80 mg/m² pc. na tydzień). Zgłoszone działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych, zebranych w trakcie stosowania po wprowadzeniu winorelbiny do obrotu podano zgodnie z klasyfikacją MedDRA jako „częstość nieznana”.

Reakcje opisano z zastosowaniem 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
Częstość nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania winorelbiny w postaci kapsułek miękkich Vinorelbine medac

Przed wprowadzeniem do obrotu:

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość i małopłytkowość, toksyczne działanie na układ pokarmowy z nudnościami, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zaparcia. Bardzo często obserwowano również występowanie zmęczenia i gorączki.

Po wprowadzeniu do obrotu:

Produkt leczniczy Vinorelbine medac w postaci kapsułek miękkich stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami lub środkami do terapii celowanej, takimi jak cisplatyna lub kapecytabina.

Działania niepożądane występujące po wprowadzeniu winorelbiny do obrotu najczęściej dotyczyły następujących grup układów i narządów: „Zaburzenia krwi i układu chłonnego”, „Zaburzenia żołądka i jelit” i „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”. Informacje te są zgodne z danymi zebranymi przed wprowadzeniem winorelbiny do obrotu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze bez neutropenii, o różnym umiejscowieniu G1-4: 12,7%; G3-4: 4,4%
Często:	zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze wynikające z zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) upośledzenia układu odpornościowego (zakażenia związane z neutropenią) są zazwyczaj odwracalne po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zakażenie związane z neutropenią G3-4: 3,5%
Częstość nieznana:	posocznica neutropeniczna powikłana posocznica czasami prowadząca do zgonu ciężka posocznica czasami z niewydolnością narządową posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące głównie do neutropenii G1-4: 71,5%; G3: 21,8%; G 4: 25,9%, jest odwracalne i stanowi czynnik toksyczności ograniczający wielkość 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 związana z gorączką ponad 38°C, w tym gorączka neutropeniczna 2,8%
Częstość nieznana:	małopłytkowość G3-4: pancytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana:	zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
--------------------	--

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:	jadłowstręt G1-2: 34,5%; G3-4: 4,1%
Częstość nieznana:	ciężka hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Często:	bezsenna G1-2: 2,8%
---------	---------------------

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	zaburzenia nerwów czuciowych G1-2: 11,1% zazwyczaj ograniczone do braku odruchów głębokich i rzadko o ciężkim nasileniu
----------------	---

Często: zaburzenia nerwów ruchowych 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%
Niezbyt często: ataksja stopnia 3: 0,3%
Częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia serca

Niezbyt często: niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca
Częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka chorób serca

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%
Częstość 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) może zmniejszać występowanie nudności i wymiotów
biegunka G1-4: 49,7%; G3-4: 5,7%;
zapalenie błony śluzowej 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 otrzymujących jednocześnie morfinę lub leki morfinopodobne
zaburzenia żołądka G1-4: 11,7%
Często: zapalenie przełyku G1-3: 3,8%; G3: 0,3%
dysfagia G1-2: 2,3%
Niezbyt często: niedrożność porażenna jelit G3-4: 0,9%, [w wyjątkowych przypadkach prowadząca do zgonu] leczenie można wznowić po odzyskaniu prawidłowej perystaltyki jelit
Częstość nieznana: krwawienie z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zaburzenia czynności wątroby G1-2: 1,3%
Częstość nieznana: przemijające zwiększenie parametrów w badaniach czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: może wystąpić łysienie zazwyczaj o łagodnym nasileniu G1-2: 29,4%
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 dotyczące 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 miejscu występowania guza G1-4: 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%

Podczas stosowania winorelbiny w postaci dożylniej zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, ciężkie parestezje, osłabienie siły kończyn dolnych, zaburzenia rytmu serca, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna, omdlenie, dusznica bolesna, skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie trzustki, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, ostry zespół niewydolności oddechowej.

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, PL-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 produktu leczniczego Vinorelbine medac, kapsułki miękkie może prowadzić do hipoplazji szpiku kostnego czasami związanej z zakażeniem, gorączką, niedrożnością porażenną jelit i zaburzeniami czynności wątroby.

Postępowanie w nagłej sytuacji

Należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz według uznania lekarza przetoczenie krwi, czynnik wzrostu i antybiotyki o szerokim spektrum działania. Zaleca się ścisłą kontrolę parametrów czynności wątroby.

Antidotum

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Vinorelbine medac.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: alkaloidy *Vinca* i ich analogi

Kod ATC: L01C A04

Mechanizm działania

Winorelbina jest lekiem przeciwnowotworowym należącym do leków z grupy alkaloidów barwinka, jednak w odróżnieniu do innych alkaloidów *Vinca*, katarantynowa grupa funkcyjna winorelbiny została zmodyfikowana strukturalnie. 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 komórek w interfazie lub w następnej mitozie.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vinorelbine medac u dzieci i młodzieży. Dane kliniczne z dwóch badań II fazy bez grupy kontrolnej z udziałem 33 i 46 osób z populacji dzieci i młodzieży z nawracającymi guzami litymi, w tym mięśniakomięsakiem prążkowanym, innymi mięsakami tkanki miękkiej, mięsakiem Ewinga, tłuszczakomięsakiem, mięsakiem maziówkowym, włókniakomięsakiem, nowotworem ośrodkowego układu nerwowego, kostniakomięsakiem, neuroblastomą, u których stosowano winorelbina dożylnie w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² pc. w dniach D1 i D8 co 3 tygodnie lub raz na tydzień przez 6 tygodni co 8 tygodni, nie wykazały znaczącej aktywności klinicznej. Profil toksyczności jest podobny do profilu zgłaszanego u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przeprowadzono ocenę parametrów farmakokinetycznych winorelbiny we krwi.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym winorelbina wchłania się szybko i osiąga T_{max} po 1,5-3 godzinach przy maksymalnym stężeniu we krwi (C_{max}) wynoszącym około 130 ng/ml po podaniu dawki 80 mg/m² pc. Całkowita biodostępność winorelbiny wynosi około 40% i nie zmienia się nawet w przypadku jednoczesnego spożywania pokarmów.

Stężenie we krwi winorelbiny podawanej doustnie w dawkach 60 i 80 mg/m² pc. jest porównywalne odpowiednio do dawek 25 i 30 mg/m² pc. winorelbiny w postaci dożylnej.

Stężenie winorelbiny we krwi wzrasta proporcjonalnie do dawki aż do 100 mg/m² pc. Indywidualna zmienność narażenia jest podobna po podaniu dożylnym i doustnym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża i wynosi średnio 21,2 l.kg⁻¹ (zakres: 7,5-39,7 l.kg⁻¹), co wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach.

Wiązanie z białkami osocza jest słabe (13,5%); winorelbina silnie wiąże się z komórkami krwi, głównie z płytkami krwi (78%).

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

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny powstają przy udziale izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450, z wyjątkiem 4-O-diacetylowinorelbiny wytwarzanej prawdopodobnie przez karboksylesterazy. 4-O-diacetylowinorelbina jest jedynym czynnym metabolitem i głównym metabolitem obserwowanym we krwi.

Nie wykryto związków sprzężonych z kwasem siarkowym ani kwasem glukuronowym.

Eliminacja

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

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

Nie oceniano wpływu niewydolności nerek na parametry farmakokinetyczne winorelbiny. Jednakże zmniejszanie dawki w przypadku niewydolności nerek nie jest wskazane, ze względu na niewielkie wydalenie winorelbiny przez nerki.

Farmakokinetyka winorelbiny podawanej doustnie nie ulegała zmianie po podaniu w dawce 60 mg/m² pc. pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny < 1,5 x górna granica normy, a ALAT i (lub) ASPAT od 1,5 do 2,5 x górna granica normy) oraz w dawce 50 mg/m² pc. pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 x górna granica normy niezależnie od stężenia ALAT i ASPAT). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego winorelbina jest przeciwwskazana do stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Badanie przeprowadzone z zastosowaniem winorelbiny stosowanej doustnie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazało, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Jednakże ze względu na osłabienie pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu leczniczego Vinorelbine medac, kapsułki miękkie (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano silny związek pomiędzy ekspozycją we krwi, a zmniejszeniem liczby leukocytów lub granulocytów wielojądrzastych (PMN).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Winorelbina indukowała uszkodzenia chromosomów, lecz nie miała działania mutagennego w teście Ames.

Przyjmuje się, że winorelbina może mieć działanie mutagenne (powoduje aneuploidię i poliploidię) u człowieka.

W badaniach na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozród winorelbina wykazywała letalne działanie na zarodek i płód oraz działanie teratogenne.

U psów otrzymujących winorelbiny w maksymalnych tolerowanych dawkach nie obserwowano efektów hemodynamicznych. Zaobserwowano jedynie mniejsze, nieistotne zaburzenia repolaryzacji, podobnie jak w przypadku innych badanych alkaloidów barwinka.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

etanol bezwodny

woda oczyszczona

glicerol

makrogol 400

Otoczka kapsułki:

żelatyna

glicerol

sorbitol ciekły, częściowo odwodniony

tytanu dwutlenek (E 171)

woda oczyszczona

Vinorelbine medac 20 mg i 80 mg, kapsułki miękkie: żelaza tlenek żółty (E 172).

Vinorelbine medac 30 mg, kapsułki miękkie: żelaza tlenek czerwony (E 172).

Pozostałe składniki:

tusz do nadruku (szelak, tlenek żelaza czarny (E 172), glikol propylenowy, triglicerydy kwasów tłuszczowych średniej długości łańcucha)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Kapsułki miękkie pakowane są w blistry z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowań:

Vinorelbine medac 20 mg kapsułki, miękkie:	opakowanie zawierające 1 blister z 1 kapsułką miękką. opakowanie zawierające 4 blistry po 1 kapsułce miękkiej każdy.
Vinorelbine medac 30 mg kapsułki, miękkie:	opakowanie zawierające 1 blister z 1 kapsułką miękką. opakowanie zawierające 4 blistry po 1 kapsułce miękkiej każdy.
Vinorelbine medac 80 mg kapsułki, miękkie:	opakowanie zawierające 1 blister z 1 kapsułką miękką.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja użycia/przygotowania do stosowania:

Aby otworzyć opakowanie:

1. Przeciąć blister wzdłuż czarnej przerywanej linii.
2. Oderwać miękką plastikową folię.
3. Wypchnąć kapsułkę przez folię aluminiową.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vinorelbine medac, 20 mg, pozwolenie nr:
Vinorelbine medac, 30 mg, pozwolenie nr:
Vinorelbine medac, 80 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO